

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ESTER LONDON

**DISTÚRBIOS DO SONO NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR  
TIPO 10**

CURITIBA

2016

ESTER LONDON

**DISTÚRBIOS DO SONO NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR  
TIPO 10**

Tese de Doutorado do Programa de Pós  
Graduação em Medicina Interna do Setor de  
Ciências de Saúde da UFPR.

Orientador: Prof. Dr. Helio Afonso Ghizoni Teive  
Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Chrystina de Souza  
Crippa

CURITIBA  
2016

## FICHA CATALOGRÁFICA

London, Ester

Distúrbios do sono na ataxia espinocerebelar Tipo 10. – Curitiba, 2016. 91 f.: il.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Helio Afonso Ghizoni Teive

Co-orientadora: Prof. Dra. Ana Chrystina de Souza Crippa

Tese de Doutorado do Programa de Pós Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

1. Ataxia; 2. Ataxia espinocerebelar tipo 10; 3. Sono e distúrbios do sono



## PARECER

Aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo (UEPG-PR)**, **Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE-PR)**, **Dr. Salmo Raskin (PUC-PR)**, **Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-PR)** e Orientador **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (Depto. DCM/UFPR)**, exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por **ESTER LONDON**, pós-graduanda concluinte do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna – Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná**, intitulada: **“DISTURBIO DO SONO NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10”**. A Banca examinadora considerou que a aluna apresentou trabalho adequado para tese, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

  
Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo

  
Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta

  
Dr. Salmo Raskin

  
Dr. Carlos Alexandre Twardowschy

  
Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive



**Ata da Defesa de Tese de Doutorado da Pós-Graduanda Ester London, pós-graduanda concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, realizada nos termos da Resolução da UFPR - nº 65/09 – CEPE.**

Aos vinte e três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezesseis, às oito horas e trinta minutos, no Auditório do Departamento de Clínica Médica localizado no prédio central do CHC/UFPR, teve início a avaliação da Defesa de Tese da Pós-Graduanda de Doutorado **ESTER LONDON**, aluna concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, intitulada: “**DISTURBIO DO SONO NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10**”. A sessão foi aberta pelo Presidente da Banca Professor Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e da aluna concluinte, que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos professores: Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo (UEPG-PR), Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE-PR), Dr. Salmo Raskin (PUC-PR), Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-PR) e Orientador Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (Depto. DCM/UFPR). A candidata dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora, em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir com igual tempo concedido a aluna para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos com lavratura do Parecer Conjunto, que considerou o trabalho **aprovado** e sem modificações substanciais na forma e conteúdo, e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse na forma do que se legalmente institui, foi a presente ata lavrada pela secretaria Valeria Knapp e assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.

  
Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo

  
Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta

  
Dr. Salmo Raskin

  
Dr. Carlos Alexandre Twardowschy

  
Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive

## DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que **ESTER LONDON**, apresentou e defendeu seu trabalho de conclusão de doutorado, intitulada: **“DISTURBIO DO SONO NA ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10”**, aprovada pela banca examinadora composta pelos Professores: **Dr. Carlos Henrique Ferreira Camargo (UEPG-PR)**, **Dra. Simone Carreiro Vieira Karuta (HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE-PR)**, **Dr. Salmo Raskin (PUC-PR)**, **Dr. Carlos Alexandre Twardowschy (PUC-PR)** e Orientador **Dr. Hélio Afonso Ghizoni Teive (Depto. DCM/UFPR)**. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de Doutora em Medicina Interna, com a publicação da tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das argüições.

Curitiba, 23 de dezembro de 2016.



Professora Dra. Iara Taborda de Messias - Reason  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna  
Mestrado e Doutorado/UFPR.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos Doutores Professores Hélio Afonso Ghizoni Teive, Coordenador do Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, e Ana Chrystina de Souza Crippa pelo seu imenso apoio, orientações e sugestões na revisão deste estudo.

Ao Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da UFPR e à direção do Hospital de Clínicas pelo apoio e incentivo.

Ao Serviço de Polissonografia do Hospital de Clinicas - UFPR.

Ao Prof. Dr. Salmo Raskin e ao Laboratório Genetika, pela análise genética e extração do DNA.

Ao Prof. Dr. Tetsuo Ashisawa e sua equipe pela realização do teste genético dos nossos pacientes com AEC 10.

A todos os pacientes com ataxia espinocerebelar do tipo 10 acompanhados na unidade de Distúrbios do Movimento - Ambulatório de Ataxias do Serviço de Neurologia da UFPR.

## RESUMO

As principais manifestações clínicas das ataxias espinocerebelares (AEC) resultam a partir do envolvimento do cerebelo e suas conexões aferentes e eferentes. Cursam tanto com sintomas motores como também com sintomas não motores. Evidências têm demonstrado uma frequência elevada de sintomas não motores nas AEC. Dentre os sintomas não motores estão os distúrbios do sono que, muitas vezes, são subdiagnosticados ou pouco valorizados. Os principais distúrbios do sono já relatados em diversos tipos de ataxias cerebelares, foram: transtorno comportamental de sono REM (TCR), síndrome das pernas inquietas(SPI), sonolência diurna excessiva (SDE), insônia e apneia obstrutiva do sono. Todavia, nenhum estudo até o momento relatou sobre o sono e os distúrbios do sono na AEC 10. Neste estudo, investigou-se de forma transversal o sono de 23 pacientes com diagnóstico molecular confirmado de AEC 10 que faziam acompanhamento no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, de janeiro de 2015 a janeiro de 2016. Foram comparados com 23 controles provenientes do ambulatório de polissonografia do mesmo hospital, sem história familiar de AEC, sem queixas de doença pulmonar crônica e ou neurológica, sem história de uso de medicações hipnóticas. Foram coletados dados demográficos e clínico neurológico além da realização de polissonografia para avaliar o sono e os possíveis distúrbios do sono. Foram aplicadas as seguintes escalas: para avaliação e graduação da gravidade da ataxia (SARA), de Hamilton para avaliar ansiedade e inventário de Beck para depressão, de Pittsburgh e de Berlim para avaliar qualidade de sono, Epworth para sonolência diurna (ESS) e escala para síndrome das pernas inquietas. Do grupo com AEC 10, onze (47,8%) eram do sexo feminino, a média de idade era de 47,3 +/-11,6 anos e a média do índice de massa corpórea foi de 25,4 +/- 4,5. Dos pacientes controles, 12 eram mulheres (52,2%), a média de idade foi de 50,7 +/-3,3 anos e o índice de massa corpórea foi de 24,6 +/- 3,0. Em relação aos achados clínicos e polissonográficos que foram positivos neste estudo pode-se destacar que os pacientes com AEC tipo10, comparativamente ao grupo controle, tem maior latência para início de sono REM, maior índice de distúrbios respiratórios e maior índice de despertares em sono REM, e todos estes achados tem significado estatístico. Porém um estudo longitudinal com maior amostra é necessário para acompanhar as

modificações clínicas e polissonográficas a medida que a doença se desenvolve e uma possível relação entre o mecanismo da AEC e o mecanismo dos distúrbios do sono nas AEC tipo 10.

**Palavras-chave:** Ataxia; ataxia espinocerebelar tipo 10, sono e distúrbios do sono.

## ABSTRACT

The main clinical manifestations of spinocerebellar ataxias (SCA) result from the involvement of the cerebellum and its afferent and efferent connections with both motor symptoms and non-motor symptoms. Evidence has shown a high frequency of non-motor symptoms in the SCA. Non-motor symptoms include sleep disorders that are often underdiagnosed or undervalued. The main sleep disturbances reported in several types of cerebellar ataxias were: REM sleep behavioral disorder, restless legs syndrome, excessive diurnal somnolence, insomnia, and obstructive sleep apnea. However, no current study has reported on sleep and sleep disorders in SCA 10. In this study, the sleep of 23 patients with a confirmed molecular diagnosis of SCA 10 was investigated in a cross-sectional study, who were monitoring the movement disorders clinic of Federal University of Paraná, from January 2015 to January 2016. They were compared to 23 controls from the polysomnography outpatient clinic of the same hospital with no family history of SCA, with no complaints of chronic and/or neurological lung disease, with no history of hypnotic medication use. Demographic and neurological data were collected in addition to performing polysomnography to evaluate sleep and possible sleep disorders. The following scales were used: severity of the ataxia evaluation and graduation scale (SARA), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) and Beck Depression Inventory (BDI), Pittsburgh and Berlin scale to assess sleep quality, Epworth for diurnal drowsiness and scale for restless legs syndrome. Of the SCA group 10, eleven (47.8%) were female, the average age was 47.3  $\pm$  11.6 years and the average body mass index was of 25.4  $\pm$  4.5. Of the control patients, 12 were women (52.2%), the average age was 50.7  $\pm$  3.3 and the body mass index was 24.6  $\pm$  3.0. Regarding the clinical polysomnography findings that were positive in this study, it can be pointed out that patients with SCA Type 10, compared to the control group, have a higher latency for REM sleep onset, a higher rate of respiratory disorders and higher REM sleep and all these findings have statistical significance. Nevertheless a longitudinal study with a larger sample is necessary to accompany the clinical and polysomnographic changes as the disease develops and a possible relation between the ACS mechanism and the mechanism of sleep disorders in the ACS Type 10.

Key words: Ataxia; Spinocerebellar Ataxia Type 10, sleep and sleep disorders.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - REPETIÇÃO ATTCT NO INTRON 9 DO GENE ATAXINA 10.....	20
FIGURA 2 - IMAGEM DE RM, CORTE SAGITAL, MOSTRANDO ATROFIA CEREBELAR EM PACIENTE COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 .....	21
FIGURA 3 - POSSÍVEL DISPERSÃO DA POPULAÇÃO AMERÍNDIA AO LONGO DOS ANOS .....	23
FIGURA 4 - POLISSONOGRAFIA NORMAL .....	25
FIGURA 5 - PACIENTE EM MONITORAMENTO .....	40

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1a - HIPNOGRAMA DO SONO - INDIVÍDUO NORMAL DE 16 ANOS..	30
GRÁFICO 1b - HIPNOGRAMA DO SONO - INDIVÍDUO NORMAL DE 72 ANOS...	30
GRÁFICO 2a - ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES - MEDIANA DE DESPERTARES EM REM .....	48
GRÁFICO 2b – ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES - ÍNDICE DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS (%) .....	48
GRÁFICO 2c – ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES - LATÊNCIA PARA INÍCIO SONO REM (MÉDIA) .....	49
GRÁFICO 3 - DESPERTARES NO SONO REM x SARA.....	49
GRÁFICO 4 - DESPERTARES NO SONO REM x TEMPO DE DOENÇA.....	50



## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 - PREVALÊNCIA DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA NO MUNDO .....	17
QUADRO 2 - GRADUAÇÃO DO IDR .....	42

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - FREQUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS DE SONO EM PACIENTES COM AEC.....	26
TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DO SONO NORMAL.....	41
TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS: CONTROLES E AEC10 .....	44
TABELA 4 - AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E DE ANSIEDADE NOS PACIENTES COM AEC10 .....	45
TABELA 5 - RESULTADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AEC 10 E CONTROLES.....	45
TABELA 6 - COMPARAÇÃO DA ARQUITETURA DO SONO DOS PACIENTES COM AEC 10 E CONTROLES .....	47
TABELA 7 - REGRESSÃO LOGÍSTICA DE POSSÍVEIS VARIÁVEIS CORRELACIONADAS COM A INCIDÊNCIA DE IDR.....	50

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAMS	Academia Americana de Medicina do Sono
ACAR	Ataxia Cerebelar Autosossomica Recessiva
ACDA	Ataxias Cerebelares Autossômicas Dominantes
AEC (SCA)	Ataxias espinocerebelares ( <i>spinocerebellar ataxia</i> )
AEC3	Ataxia espinocerebelar tipo 3
AEC10	Ataxia espinocerebelar tipo 10
AE	Ataxias Episódicas
AF	Ataxia de Friedreich
AH	Ataxias hereditárias
AMS	Atrofia de múltiplos sistemas
AMS-C	Atrofia de múltiplos sistemas na forma cerebelar
ATTCT	Pentanucleotídeo
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CHC	Complexo Hospital de Clínicas
DP	Doença de Parkinson
DRPLA	Atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana
EEG	Eletro Encefalograma
EGSPI	Escala de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas
EMG	Eletro Miografia
EOG	Eletro-oculograma
ESS	Escala de Sonolência de Epworth
IDB	Inventário de Depressão de Beck
IDR	Índice de Distúrbios Respiratórios
IMC	Índice de Massa Corporal
MEEM	Mini exame do Estado Mental
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
NREM	Sono não REM
PCR	Reação em cadeia da enzima DNA polimerase
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
QRTCR sono REM	Questionário para Rastreamento do Transtorno Comportamental do sono REM
REM	<i>Rapid Eyes Movement</i> (movimento rápido dos olhos)

RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SARA	<i>Scale for the Assessment and Rating for Ataxia</i> (Escala para avaliação e graduação de ataxia)
SAHOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SDE	Sonolência Diurna Excessiva
SNC	Sistema Nervoso Central
SOL	Sono de Ondas Lentas
SPI	Síndrome das Pernas Inquietas
TCR	Transtorno Comportamental de sono REM
UFPR	Universidade Federal do Paraná

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 ATAXIAS .....	16
1.2 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES .....	17
1.3 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 - CLÍNICA E GENÉTICA .....	19
1.4 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 - VARIANTE BRASILEIRA .....	21
1.5 DISTÚRBIOS DO SONO - HISTÓRIA.....	24
1.6 DISTÚRBIOS DO SONO DESCRITOS NAS AECS.....	27
1.6.1 Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos periódicos dos membros inferiores.....	28
1.6.2 Transtorno Comportamental de Sono REM (TCR).....	28
1.6.3 Sonolência Diurna Excessiva (SDE) e insônia .....	29
1.6.4 Apneia do sono .....	30
1.7 SONO - ARQUITETURA E SEUS ESTÁGIOS.....	31
1.8 DISTÚRBIOS DO SONO EM OUTRAS DOENÇAS (DEGENERATIVAS e ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL - AVC) .....	32
1.8.1 Na Doença de Alzheimer .....	32
1.8.2 Na Doença de Parkinson .....	32
1.8.3 No Acidente Vascular Cerebral (AVC) .....	32
1.9 FUNDAMENTAÇÃO DA ESCOLHA DO TEMA .....	33
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
3.1 DESENHO DO ESTUDO .....	35
3.2 CASUÍSTICA.....	35
3.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes com AEC 10.....	35
3.2.2 Critérios de inclusão para o grupo controle .....	35
3.2.3 Critérios de exclusão para os dois grupos.....	36
3.3 MÉTODOS .....	36
3.3.1 Avaliação Clínica .....	36
3.4 APLICAÇÃO DAS ESCALAS .....	37
3.4.1 SARA (SCALE FOR THE ASSESSMENT AND RATING FOR ATAXIA) .....	37
3.4.2 Escala de Pittsburgh e Berlim para avaliação da qualidade de sono .....	37

3.4.3 Escala de Epworth ( <i>Epworth Sleepiness Scale - ESE</i> ) .....	38
3.4.4 Questionário para rastreamento de TCR de sono REM (QRTCR) .....	38
3.4.5 Escala de graduação da Síndrome das Pernas Inquietas .....	39
3.5 POLISSONOGRAFIA .....	39
3.5.1 Estagiamento do Sono .....	40
<b>4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>43</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
5.1 DADOS DA AMOSTRA .....	44
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	44
5.2.1 Dados Demográficos .....	44
5.2.2 Resultados Clínicos dos pacientes com AEC 10 e controles .....	45
5.3 ARQUITETURA DO SONO: PACIENTES E CONTROLES .....	47
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO I APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>66</b>
<b>ANEXO II TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE ESCLARECIDO .....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO III PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR .....</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO IV SARA .....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO V ESCALA DE PITTSBURGH .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO VI ESCALA DE BERLIM .....</b>	<b>81</b>
<b>ANEXO VII ESCALA DE EPWORTH .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO VIII QUESTIONÁRIO PARA RASTREAMENTO DO TCR (QRTR) .....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO IX ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS (EGSPI) .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO X RELATÓRIO TÉCNICO DE POLISSONOGRAFIA .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO XI DISTÚRBIOS DO SONO – COMPARATIVO ESS, TCR E SPI .....</b>	<b>87</b>
<b>ANEXO XII ARQUITETURA DO SONO DOS PACIENTES COM AEC 10 .....</b>	<b>88</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 ATAXIAS

Ataxia (do grego ataxis = sem coordenação) é um termo que literalmente significa desordem ou confusão que se refere mais comumente à incoordenação motora (KLOCKGETHER, 2010). As ataxias podem ser divididas em cerebelar, quando há comprometimento do cerebelo e suas projeções aferentes e eferentes; ataxia sensitiva, quando existe o acometimento da via da sensibilidade proprioceptiva; ataxia frontal, uma forma rara de ataxia quando existe comprometimento de lobo frontal; e ataxia vestibular, quando há disfunção labiríntica (HAERER, 1992). A ataxia sensitiva é reconhecida clinicamente pela presença do sinal de Romberg, dos sinais de comprometimento da sensibilidade profunda (sensibilidade vibratória e noção de posição segmentar) e pela marcha do tipo talonante. A ataxia frontal, descrita por Bruns, em pacientes com lesões expansivas de lobo frontal - caracterizada por um desequilíbrio acentuado (desequilíbrio frontal) - é, em verdade, uma apraxia de marcha e geralmente está associada à presença de outros sinais frontais (cognitivos, bexiga neurogênica) (HAERER, 1992).

A ataxia cerebelar é uma síndrome composta por vários sinais e sintomas decorrentes do comprometimento de vermis cerebelar (anormalidades da marcha e do equilíbrio e alterações dos movimentos oculares extrínsecos) e dos hemisférios cerebelares (alterações de marcha e movimentos oculares, dismetria, disdiadococinesia, tremor, disartria). Além disso, podem ser encontrados sinais e sintomas de titubeação, hipotonia, reflexos pendulares, nistagmo. (HAERER, 1992; KLOCKGETHER, 2000; PERLMAN, 2003).

As ataxias podem ser divididas em hereditárias, esporádicas e sintomáticas ou secundárias. As ataxias esporádicas são aquelas sem hereditariedade identificável. Desta maneira, desordens recessivas, mitocondriais, mutações de novo, não-paternidade ou adoção não reconhecida podem se apresentar como ataxia esporádica. A maioria dos casos de início, no adulto, é classificada como Ataxia cerebelar degenerativa idiopática, que inclui a forma cerebelar da atrofia de

múltiplos sistemas (AMS-C) e Ataxia cerebelar esporádica idiopática (SOONG&PAULSON, 2007; SCHOLS et al., 2004; TEIVE, 2009).

Em relação as ataxias hereditárias (AH), elas podem ser: autossômicas recessivas (ACAR), autossômicas dominantes (ACAD), ligadas ao cromossomo X e ataxias cerebelares mitocondriais (KLOCKGETHER et al., 1995).

Nos dias atuais, com o avanço das técnicas de genética molecular e com o uso da técnica da reação de cadeia em polimerase (PCR), vários *loci* genéticos, bem como genes, têm sido descobertos em cromossomos diferentes, permitindo desta forma a utilização de uma classificação mais precisa (TEIVE; ASHISAWA, 2015).

As ACAD são, por convenção, nomeadas como ataxias espinocerebelares (AEC), seguidas de um número para designar o subtipo. Até o momento já foram reconhecidos mais de 43 *loci* cromossômico, nomeados de AEC tipo 1 até AEC tipo 43 (TEIVE e ASHIZAWA, 2015). A forma mais comum da doença no mundo todo é a AEC 3, muitas vezes conhecida por seu nome, doença de Machado-Joseph. A atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) não tem uma designação AEC, mas é geralmente classificada como uma ataxia autossômica dominante (KLOCKGETHER, 2010, 2011; SERRANO-MUNUERA et al., 2013; DI GREGORIO et al., 2014; TSOI et al., 2014; JOHNSON et al., 2015; TEIVE; ASHIZAWA, 2015).

## 1.2 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

As ataxias espinocerebelares (AEC) correspondem a um extenso grupo de doenças neurodegenerativas heterogêneas, caracterizadas pela perda de equilíbrio e coordenação motora devido à disfunção primária do cerebelo e suas vias de ligação, uma vez que ocorre uma atrofia do cerebelo marcada pela redução de células de Purkinge e células granulares (MATILLA- DUENAS et al., 2012). Esse processo degenerativo, além de envolver o cerebelo, pode acometer outras estruturas como os núcleos da base, os núcleos do tronco encefálico, os tratos piramidais, colunas posteriores, assim como o corno anterior da medula espinhal (SCHOLS et al., 2004; TEIVE, 2009).

A prevalência das AEC é estimada em 1 a 5 por 100.000 habitantes; no entanto, os valores podem ser muito mais elevados em algumas regiões do mundo, devido a um efeito fundador (a perda de variação genética que pode ocorrer quando



uma nova população é estabelecida por um número muito pequeno de indivíduos). Em todo o mundo os tipos 1, 2, 3 de AEC são os mais frequentes. Variando com a região geográfica, essas mutações são responsáveis por até 75% de todas as famílias AEC (SUBRAMONY; FILLA, 2001; SCHOLS et al., 2004; SOONG; PAULSON; DAS et al., 2007; MANTO; DURR, 2010; MATILLA-DUENAS et al., 2012; PAULSON, 2012). (QUADRO 1).

Em 2001 foi realizado um estudo sobre AEC no Sul do Brasil (no RS), que avaliou 66 casos de ataxia. Conclui-se que a proporção de casos de AEC 3 era alta, sugerindo um efeito fundador açoriano pois a frequência era de 1,8 por 100.000, sendo de 0,2 por 100.000 para outras formas de ataxia autossômica dominante (JARDIM et al., 2001). Outro estudo mais recente realizado com 104 famílias com AEC reportou também maior prevalência de AEC 3 (72,46%) seguida de AEC 10 (11,6%) (TEIVE; MUNHOZ et al., 2012).

QUADRO 1. PREVALÊNCIA DAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA NO MUNDO

AEC	PREVALÊNCIA
AEC 1	Itália, Reino Unido, França
AEC 2	Cuba, Índia, Reino Unido, França, EUA
AEC 3	Portugal, Brasil, Alemanha, Japão, China
AEC 6	Japão, Austrália, Alemanha
AEC 7	Suécia, Alemanha, EUA e China
AEC 10	México e Brasil
DRPLA*	Japão

\*DRPLA = *Dentatorubral-pallidoluysian atrophy* (Atrofia dentalo-rubro-pálido-luisiana)

\*ADAPTADO TEIVE, 2004.

As ataxias tipo 2, 6, 7, 8 têm também uma grande variedade de prevalência de acordo com a etnia da população.

Ataxia é o sintoma mais evidente nas AECs, entretanto, uma mesma mutação de um gene pode gerar tanto variabilidade de expressão quanto penetrância incompleta. Em contrapartida, é possível observar fenótipos muito semelhantes relacionados com mutações de diferentes genes. As AECs podem apresentar uma grande variação de idade de início, antes dos 20 até depois dos 60 anos, mas, em geral, se desenvolvem na vida adulta jovem. A progressão é lenta e a

perda de mobilidade acentuada leva mais de 15 anos, na maioria dos casos.

As primeiras mutações identificadas das AECs foram expansões de nucleotídeos (VERBEEK; VAN DE WARRENBURG, 2011). O quadro clínico da maioria das AECs inclui ataxia da marcha e dos membros, disartria atáxica e movimentos oculares anormais, que podem incluir nistagmo, movimentos sacádicos anormais - tanto hipermétricos como hipométricos (SCHOLS et al., 2004; TEIVE, 2009; MATILLA-DUENAS et al., 2012; SHAKKOTTAI; FOGEL, 2013; MORO; MOSCOVICH; OKUN et al., 2015; STEFANESCU et al., 2015; TEIVE; ASHIZAWA, 2015). Em muitas AECs, achados extra cerebelares também podem estar presentes, como:

- a) sinais de tronco cerebral (déficit oculomotores, movimentos oculares lentos, atrofia facial e de língua, disfagia);
- b) sinais retinianos (perda visual, lesões maculares);
- c) sinais do neurônio motor superior (hiperreflexia, espasticidade, reflexo do cutâneo plantar em extensão);
- d) sinais do comprometimento dos gânglios da base (tremor de repouso, tremor de ação e postural, rigidez muscular, bradicinesia, distonia, coreia);
- e) sinais de envolvimento cortical (epilepsia, declínio cognitivo);
- f) sinais do neurônio motor inferior (atrofia muscular, câimbras e fasciculações);
- g) sinais de perda de células ganglionares da raiz dorsal (perda sensorial, perda de reflexos profundos).

A grande heterogeneidade fenotípica e genotípica dos pacientes com AEC torna o exame clínico neurológico fundamental e difícil. A Ressonância Magnética (RM) tem sido útil em demonstrar atrofia cerebelar com ou sem comprometimento de tronco encefálico e, ocasionalmente, atrofia cerebral dependendo do tipo de AEC. Atualmente, os testes genéticos são fundamentais para exata definição etiológica do tipo da AEC.

### **1.3 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO10 - CLÍNICA E GENÉTICA**

A AEC 10 foi primeiramente descrita em famílias mexicanas. Definida clinicamente como uma síndrome cerebelar com ataxia de tronco e membros, disartria e alterações oculares, associada a envolvimento extra cerebelar e

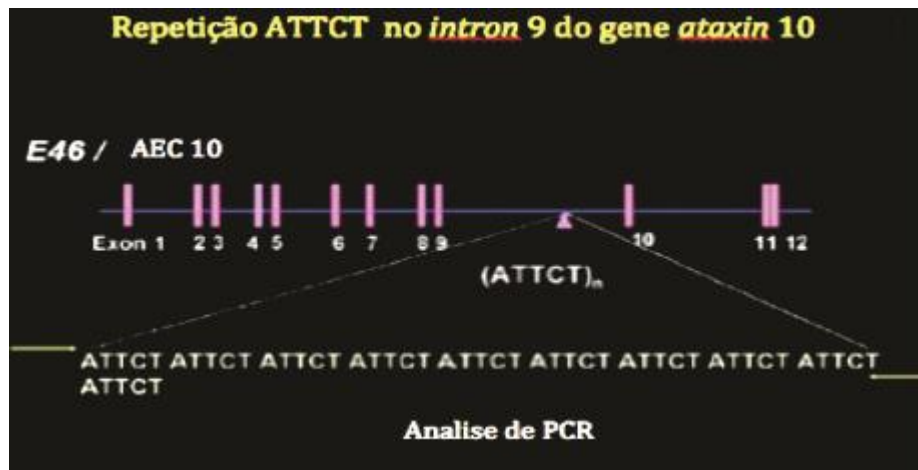
acompanhada de epilepsia (RASMUSSEN et al., 2001; TEIVE; ROA et al., 2004 e TEIVE,2009). Epilepsia foi demonstrada em 72,2% dos pacientes mexicanos e caracteriza-se pela presença de crises generalizadas e/ou parciais complexas. Neuropatia periférica foi observada em 66% dos pacientes. Menos frequente se detectou sinais piramidais, discinesia ocular, declínio cognitivo e alterações de comportamento. A média de idade de início da doença foi de 26.7 anos (MATSUURA; ACHARI et al.,1999).

Esta ataxia rara é encontrada principalmente na América Latina, predominantemente México e Brasil (TEIVE, 2009; TEIVE, MUNHOZ et al., 2011). Todavia já existem relatos de casos na Argentina (GATTO et al., 2007), Venezuela (GALLARDO; SOTO, 2009) e no Peru (GREWAL; TAYAG et al.,1998; RASMUSSEN et al.,2001; GREWAL; ACHARI et al., 2002; MATSUURA; FANG et al.,2006; TEIVE; MUNHOZ et al., 2011; ROXBURGH et al., 2013).

Acredita-se que os pacientes com AEC 10 tem uma ascendência dos ameríndios (ALMEIDA et al., 2009; BUSHARA et al., 2013; TEIVE; ASHISAWA, 2013; TEIVE; MORO et al., 2015). Esta dispersão pelo continente americano pode ser explicada pela origem ancestral da expansão da repetição ATTCT, assim como um possível efeito fundador (a perda da variação genética que pode ocorrer quando uma nova população é estabelecida por um número muito pequeno de indivíduos) (ALMEIDA et al., 2009; BUSHARA et al., 2013).

A AEC 10, causada por uma mutação instável da expansão de uma repetição (800-4.500 repetições, sendo considerado normal 10 a 32) de penta nucleotídeos (ATTCT), localizada no intron 9 do gene ataxina 10 (ATXN10), braço longo do cromossomo 22 sub banda 3 da região 1. (MATSUURA; ASHIZAWA, 2002) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – REPETIÇÃO ATTCT NO INTRON 9 DO GENE ATAXINA 10



Fonte: MODIFICADO DE TEIVE et al, 2011.

O teste de DNA para AEC 10 tem 100% de sensibilidade e especificidade e pode ser realizado por PCR. Foi descrito penetrância reduzida associada ao início precoce numa família brasileira com AEC 10; o teste molecular de uma paciente de 28 anos com início precoce de ataxia cerebelar e epilepsia mostrou expansão de aproximadamente 850 repetições ATTCT e expansões similares foram identificadas em 6 dos 8 familiares assintomáticos que foram examinados (RASKIN S. et al., 2007). Geralmente existe uma relação inversa entre o início da doença e o tamanho da expansão da repetição.

#### 1.4 ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10 - VARIANTE BRASILEIRA

A série brasileira mostrou uma ataxia cerebelar “pura” com sinais piramidais discretos ocasionais e sem epilepsia. Neuroimagem em AEC 10 mostra, tipicamente, só atrofia cerebelar, diferenciando-se das outras AECs (TEIVE; ASHISAWA, 2013) (FIGURA 2).

FIGURA 2 – IMAGEM DE RM, CORTE SAGITAL, MOSTRANDO ATROFIA CEREBELAR EM PACIENTE COM ATAXIA ESPINOCEREBELAR TIPO 10



Fonte: TEIVE et al, 2015.

Em 2004, foram relatados os primeiros casos de AEC10 em não Mexicanos, em cinco famílias Brasileiras, num total de 74 membros da família afetados (TEIVE et al., 2004).

Um dos achados mais importantes deste estudo é o fato de que, apesar do tempo de doença, todos os pacientes tinham um fenótipo cerebelar puro com ataxia de marcha, disartria e nistagmo; porém nenhum apresentava epilepsia. Estes pacientes não tinham também sinais clínicos nem eletrofisiológicos de polineuropatia, nem anormalidades cardíacas, hepáticas ou hematológicas - ao contrário dos pacientes mexicanos. Mais recentemente, os mesmos autores mostraram em 10 famílias, 60 pessoas, uma frequência de epilepsia de 3,75%, valor aproximado esperado na população em geral para mesma faixa etária (TEIVE et al., 2010).

Tais descobertas indicam que a expressão fenotípica nas famílias brasileiras difere muito das famílias mexicanas. A diferença fenotípica não pode ser explicada

por diferença no tamanho das repetições ATTCT entre os pacientes brasileiros e mexicanos - média de 1820 (1350-2400) nas famílias brasileiras e 2838 (800-4500) na série mexicana (MATSUURA et al., 1999; MATSUURA et al., 2000; GREWAL et al., 2002). Mais recentemente, descobriu-se que a presença de interrupções estão associadas com maior risco de desenvolver epilepsia (MCFARLAND et al., 2014).

Importante consideração a respeito das famílias brasileiras é o fato delas terem ancestrais indígenas e provavelmente a miscigenação com ancestrais europeus (Teive; Ashisawa, 2015).

Em meio aos 43 tipos de AEC, a tipo10 é rara; porém, em algumas regiões como México e Brasil é considerada causa comum de ataxia cerebelar autossômica dominante. No Brasil, a doença é a segunda forma de AEC mais comum (TEIVE et al., 2004), assim como no México, cuja prevalência só é menor do que a AEC2 (RASMUSSEN et al., 2001). Um efeito fundador poderia ser responsável pela frequência de AEC 10 na América Latina: a mutação pode ter chegado à população ameríndia e acabou se difundindo nas populações mexicana e brasileira. A origem étnica comum das famílias com AEC 10, associada à ausência de AEC 10 em diversos países da Europa, incluindo famílias portuguesas e espanholas, sustenta a teoria de efeito fundador para a AEC10 (MATSUURA et al., 2002) (FIGURA 3). Atualmente, o tratamento farmacológico para estes pacientes é sintomático.

FIGURA 3 – POSSÍVEL DISPERSÃO DA POPULAÇÃO AMERÍNDIA AO LONGO DOS ANOS



FONTE: MODIFICADA DE BUSHARA et al, 2013.

## 1.5 DISTÚRBIOS DO SONO - HISTÓRIA

Desde a antiguidade, cientistas, filósofos, escritores se questionam a respeito de duas questões fundamentais: o que é sono e porque dormimos, sem obter respostas satisfatórias. Há aproximadamente 2000 anos, Lucrecius postulou que sono é a ausência de vigília. Em 1830, Macnish definiu sono como “suspensão do poder sensorial em que as funções voluntárias estão ausentes, porém, as funções involuntárias, como circulação, respiração e outras funções controladas pelo sistema nervoso autônomo permanecem intactas” (CHOKROVERTY S.,2004).

Entretanto, o sono não é simplesmente ausência de vigília, nem somente suspensão sensorial. Ele resulta da combinação de ausência de resposta aos

estímulos aferentes cerebrais e ativação neuronal específica em áreas cerebrais específicas. São três os processos básicos fisiológicos da vida que consistem em vigília, sono não REM (NREM) e sono REM, que tem funções e controles independentes (CHOKROVERTY S.,2004).

Berger (1930) obteve um grande avanço no estudo dos mecanismos de sono e vigília quando registrou a atividade elétrica encefálica, por meio de eletrodos em couro cabeludo (EEG). Esse estudo foi fundamental para entendimento da consciência, sono e vigília em 1930 e 1940.

A descoberta do sono REM em 1953 por Aserinsky e Kleitman resultaram na idade de ouro da medicina de sono (ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N., 1953).

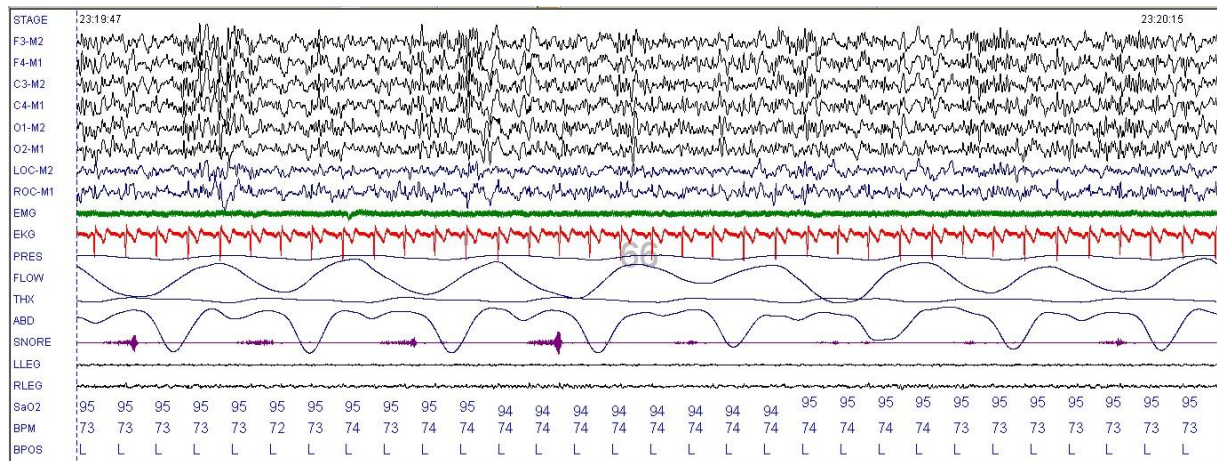
Sabe-se que o sono serve para restaurar os níveis normais de atividade e o “equilíbrio” normal entre as diferentes partes do sistema nervoso central (GUYTON et al., 1997), além de estar envolvido com a conservação do metabolismo energético, com a cognição, a termo regulação, a maturação neural e a saúde mental (KANDEL e cols., 2003).

Embora represente um período de descanso, o sono parece não ser um indicador de estado passivo do sistema nervoso, correspondendo então a um fenômeno ativo, com fases distintas e bem caracterizadas (ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N., 1953).

Considerando o aspecto científico, foi a partir da década de 30 que avanços importantes relacionados aos estudos do sono possibilitaram um maior progresso e compreensão do assunto. A polissonografia (PSG), introduzida na medicina a partir da década de 1960, é o principal método atual para avaliação do sono e seus distúrbios. Esse exame avalia o sono espontâneo do indivíduo e é realizado durante uma noite inteira. A PSG consiste no registro de múltiplas variáveis fisiológicas e de fenômenos que ocorrem durante o sono, como eletroencefalograma (EEG), eletroculograma (EOG), eletromiograma de mento (EMG), movimentos de membros inferiores, fluxo aéreo nasal e bucal, movimentos respiratórios, saturação da oxihemoglobina, eletrocardiograma (FIGURA 4).



FIGURA 4. POLISSONOGRAFIA NORMAL



FONTE: LONDON 2016

Derivações do EEG:

F3 - frontal esquerdo

F4 - frontal direito

M1/M2 - mastoide esquerda/direita

C3/C4 – central esquerdo/direito

LOC/ROC – oculograma esquerdo/direito

EMG - eletromiograma

EKG – eletrocardiograma

PRES – cânula de pressão

FLOW – fluxo aéreo

THX – cinta torácica

ABD – cinta abdominal

SNORE – ronco

LLEG/RLEG – perna esquerda/direita

SaO2 – saturação de oxigênio

BPM – frequência cardíaca

BPOS – (*body position*) – posição corporal: L – esquerdo e R - direito

Define-se o sono em critérios comportamentais e fisiológicos (CHOKROVERTY S., 2003). Os critérios comportamentais incluem ausência ou mínima mobilidade, postura estereotipada (deitado de olhos fechados), redução da resposta aos estímulos externos, perda reversível do estado de consciência. Os critérios fisiológicos são baseados nos achados eletroencefalográficos (EEG), eletro oculográficos (EOG), e eletro miográficos (EMG), bem como em alterações viscerais: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR).

## 1.6 DISTÚRBIOS DO SONO NAS AECs

Recentemente várias evidências têm demonstrado uma frequência elevada de sintomas não motores nas ataxias cerebelares, especialmente nas AECs. Dentre os sintomas não motores estão os distúrbios do sono. Os principais são: transtorno comportamental do sono REM (TCR), síndrome das pernas inquietas (SPI), movimento periódicos das pernas no sono (PLMS), sonolência diurna excessiva (SDE), insônia e apneia do sono (PEDROSO; BARSOTTINI, 2011; MORO, ADRIANA, 2015; SILVA G. M. E col., 2016; KAPOOR M. E col., 2015). (TABELA 1).

TABELA 1 – FREQUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS DE SONO EM PACIENTES COM AEC

<b>DISTÚRBIOS DO SONO</b>	<b>AEC1</b>	<b>AEC2</b>	<b>AEC3</b>	<b>AEC6</b>
<b>SPI</b>	23%	18%	56,7%	23,8%
<b>TCR</b>	-	80%	45,9%	-
<b>SDE</b>	-	-	45,3%	-
<b>INSONIA</b>	50%	10%	37,7%	23,8%
<b>APNEIA</b>	-	-	22,6%	-

AEC: ataxia espinocerebelar; SPI: síndrome das pernas inquietas;

TCR: transtorno comportamental de sono REM;

SDE: sonolência diurna excessiva - Modificado de Pedroso et al., 2011.

### **1.6.1 Síndrome das Pernas Inquietas e Movimentos periódicos dos membros inferiores**

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) é uma desordem neurológica, sensório-motora, caracterizada por sensação de desconforto nas pernas, normalmente associada com uma necessidade irresistível de movimentar as pernas, principalmente próximo da hora de dormir ou em repouso. O portador de SPI pode experimentar alívio total ou parcial no desconforto mediante a movimentação das pernas. Essa sensação tende a aparecer ou se agravar à noite. A SPI tem sido observada em diversas formas de AECs, com maior frequência nos tipos 1, 2, 3 e 6 (PRADO et al., 2009). PLMS é um achado polissonográfico e é caracterizado por movimentos recorrentes de membros inferiores durante o sono não REM, mais comumente flexão de joelhos e tornozelos a cada 20-40 segundos. Raramente PLMS é visto nos membros superiores. Cerca de 80% dos pacientes com SPI tem PLMS, enquanto SPI só é vista em 30% dos pacientes com PLMS. (CHOKROVERTY, S., 2004). PLMS é mais comum na SPI, porém pode ocorrer em várias doenças neurológicas, distúrbios do sono (MONTPLAISIE et al., 2000) e associada com uso de medicações.

SPI e PLMS têm sido observado em algumas formas de AECs, com maior frequência na AEC 1, AEC 2, AEC 3 e AEC 6 (RAGGI & FERRI, 2010; ABELE et al., 2001). Evidências mostraram que a frequência de SPI nas AECs é significativamente maior do que na população geral, na taxa de 20 a 30 % (ABELE M. At al.,2001). Considerando os pacientes com AEC 3, a frequência de SPI é de aproximadamente 55% em muitos estudos (D'ABREU A. et al., 2009; FRIEDMAN J.H., 2003; D'ABREU A. et al., 2010).

### **1.6.2 Transtorno Comportamental de Sono REM (TCR)**

TCR do Sono REM caracteriza-se por comportamento violento ou desorganizado que aparece durante o sono REM, com perda intermitente da atonia no EMG, associado a atividade motora elaborada correlacionada aos sonhos. A polissonografia (PSG) mostra ausência intermitente de atonia muscular, com espasmos musculares das extremidades, movimentos corporais, comportamentos complexos e, por vezes, violentos. A variabilidade de apresentação é grande,

podendo o EMG mentoniano estar aumentado sem movimentos corporais, ou pode ainda ser atônico (SCHENK et al., 1986).

O distúrbio comportamental do sono REM decorre de uma disfunção do tronco encefálico. Pode não estar associado a uma diminuição da atividade de neurônios serotoninérgicos ou noradrenérgicos. Responsáveis pela inibição fásica do sono REM. Também tem sido descrito em doenças degenerativas como Doença de Parkinson, demências e lesões vasculares do nodo cerebral.

O TCR é altamente prevalente nos pacientes com AEC 3, presente em até 50 % dos casos no decorrer da doença, podendo preceder o início dos sintomas cerebelares (D'ABREU et al., 2005). Boesch et al., 2006 estudaram TCR em cinco pacientes com AEC 2 encontrando REM sem atonia e abalos mioclônicos na maior parte estudada, porém, não foi observado nenhum caso com comportamento elaborado.

### **1.6.3 Sonolência Diurna Excessiva (SDE) e insônia**

Sonolência diurna excessiva (SDE), refere-se a uma propensão aumentada ao sono com uma compulsão subjetiva para dormir, tirar cochilos involuntários e ataques de sono, quando o sono é inapropriado. As principais causas de sonolência excessiva são a privação crônica de sono, a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAHOS), a narcolepsia, SPI, PLMS Distúrbios do Ritmo Circadiano, uso de drogas e medicações e a hipersonia idiopática. As principais consequências são prejuízo no desempenho nos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais, alterações neuropsicológicas e cognitivas e risco aumentado de acidentes. Diversas escalas são utilizadas para avaliação da SDE porém a mais utilizada é a de Epworth (JOHNS M.W. et al., 1991). Frequência elevada de SDE tem sido encontrada frequentemente nos pacientes com AEC 3, porém, permanece incerto o mecanismo fisiopatológico (FRIEDMAN J.H. et al., 2003; D'ABREU A. et al., 2009).

Insônia é um sintoma que pode ser definido como dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, presença de sono não reparador, ou seja, insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, com o comprometimento consequente do desempenho nas atividades diurnas (Sociedade Brasileira de Sono, 2003).

Em algumas séries, a insônia tem sido reportada como distúrbio do sono mais frequente na AEC 3 (D'ABREU A., et al., 2009). Recentemente, SDE e fadiga foram relatados em dois indivíduos com AEC 1, sugerindo que SDE na AEC1 pode ser uma consequência da própria desordem neurodegenerativa (DANG D. et al., 2010).

#### **1.6.4 Apneia do sono**

Segundo a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) apneia é definida como uma cessação completa, por no mínimo 10 segundos, e hipopneia uma redução de ao menos 90% do fluxo aéreo, apesar da manutenção dos esforços inspiratórios. A falta de uma ventilação adequada resulta em dessaturação da oxihemoglobina e casos de eventos prolongados, em hipercapnia, terminando com os despertares que levam à fragmentação do sono por serem frequentes. Há três tipos de apneia durante o sono:

- a) Apneia central, quando não ocorre fluxo aéreo nem movimentos respiratórios, sendo geralmente decorrente de fatores neurológicos que prejudicam o automatismo ventilatório do tronco cerebral;
- b) Apneia obstrutiva, na qual ocorre parada de fluxo aéreo, persistindo os movimentos respiratórios sendo geralmente decorrente de fatores mecânicos que impedem a passagem de ar pelas vias aéreas superiores;
- c) Apneia mista, quando a pausa respiratória inicia-se com uma apneia central e termina com movimentos respiratórios característicos da apneia obstrutiva (BUTKOV N., 1996).

O número de apneias/hipopneias por hora acima de cinco é considerado como índice de anormalidade.

Assim como os outros distúrbios do sono, a apneia do sono é encontrada na AEC 3 com uma elevada frequência em relação à população em geral, na taxa de 20 a 25 % (D'ABREU A. et al., 2009). Pacientes referem ronco e a possibilidade de apneia durante o sono quanto maior é o curso da doença e quanto mais idosos eles são (D'ABREU A. et al., 2009).

## 1.7 SONO ARQUITETURA E SEUS ESTÁGIOS

Baseado nos critérios fisiológicos, o sono é dividido em dois estados independentes, sono REM e sono NREM. O sono NREM por sua vez, é dividido em três estágios: NI, NII, NIII ou sono de ondas lentas. O sono REM e o sono NREM se alternam em ciclos de 90 a 100 minutos. O primeiro terço da noite tem o predomínio do sono de ondas lentas (SOL) enquanto o sono REM predomina no terço final da noite. Nos adultos jovens temos um sono mais contínuo e uma grande quantidade de sono de ondas lentas (GRÁFICO 1a). Nos idosos teremos mais despertares e menos sono de ondas lentas (GRÁFICO 1b).

GRÁFICO 1a – HIPNOGRAMA DO SONO - INDIVÍDUO NORMAL DE 16 ANOS

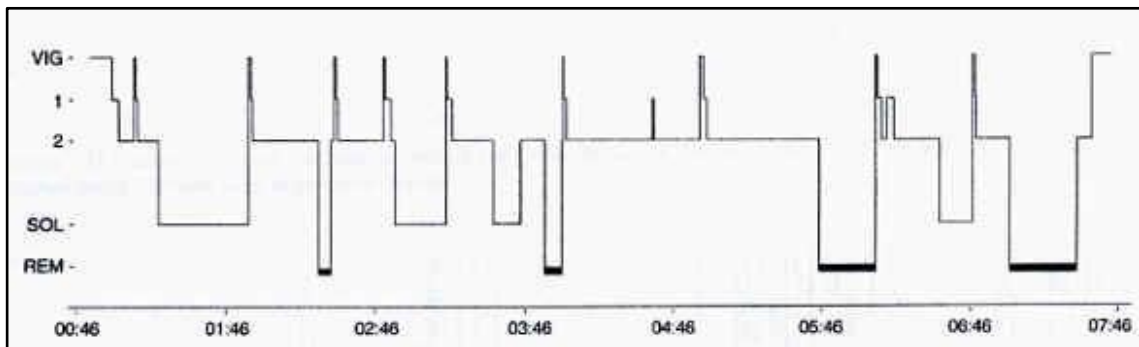
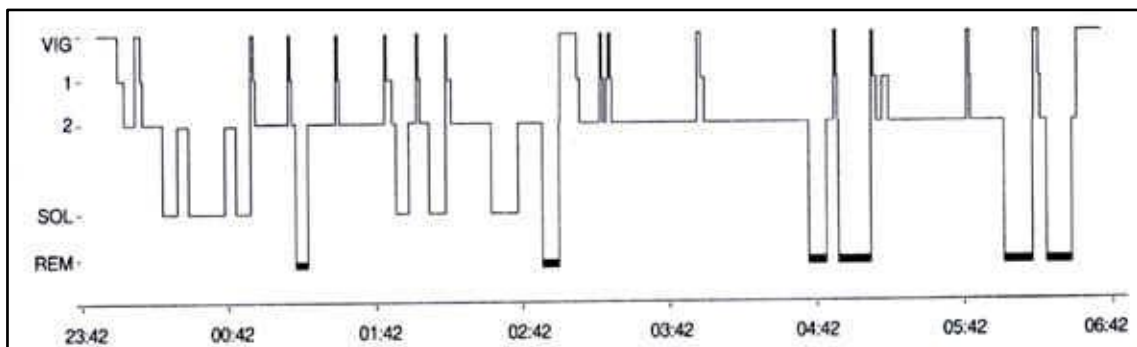


GRÁFICO 1b - HIPNOGRAMA DO SONO - INDIVÍDUO NORMAL DE 72 ANOS



VIG – vigília

SOL – Sono de Ondas Lentas

REM – Sono REM

FONTE: Serviço de Polissonografia - HCUFPR

## **1.8 DISTÚRBIOS DO SONO EM OUTRAS DOENÇAS (DEGENERATIVAS E ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL-AVC)**

### **1.8.1 Na doença de Alzheimer**

Na doença de Alzheimer ocorre distúrbio do ritmo vigília-sono, insônia e deambulação noturna. Aumentam os cochilos diurnos e também os despertares prolongados durante a noite, os quais se acentuam com o progredir da doença. Consequência do distúrbio do sistema colinérgico central, do núcleo prosencéfalo basal, com redução do sono REM. A síndrome do pôr do sol caracteriza-se por aumento da confusão mental deambulação e agitação no período vespertino. Esses episódios de confusão noturna aumentam os despertares durante a noite e acarretam a sonolência diurna (AHARON – PERETZ et al., 1991; BLIWISE, 1993; 2000).

### **1.8.2 Na doença de Parkinson**

Encontramos a dificuldade em iniciar o sono e o aumento dos despertares podem ser uma das primeiras manifestações da doença. Observa-se redução dos estágios NIII e REM. Podem ocorrer também TCR que pode preceder a doença em muitos anos e também PLMS. As alterações do sono podem ocorrer por modificações neuroquímicas e manifestações motoras próprias da doença, bem como efeito medicamentoso.

### **1.8.3 No Acidente Vascular Cerebral (AVC)**

Pacientes com AVC, principalmente os isquêmicos, podem apresentar distúrbios do sono. Sua ocorrência vai depender da área afetada. Na fase aguda podemos ter a inversão do ritmo vigília - sono e também modificações da arquitetura do sono com redução do sono REM. Frequentemente observamos distúrbios respiratórios e dessaturação da oxihemoglobina (50%). Estes distúrbios respiratórios podem piorar o prognóstico, assim como aumentar o risco de novo AVC nestes pacientes. Ocorrem principalmente após lesão de centro respiratório.

## **1.9 FUNDAMENTAÇÃO DA ESCOLHA DO TEMA**

O ambulatório de ataxias da Unidade de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da UFPR é um serviço de referência no sul do país, contando com mais de 200 famílias com ataxia autossômica dominante, já catalogadas, sendo que destas, 15 famílias fazem parte do grupo com AEC 10.

Visto o grande número de pacientes com AEC 10 em nosso meio, frente à sua baixa prevalência relatada na literatura em todo o mundo, e sendo os distúrbios do sono cada vez mais estudado nas doenças neurológicas, torna-se imperiosa a avaliação destes distúrbios na AEC 10. Desta forma, o presente estudo avaliou clínica e polissonograficamente o padrão do sono nas AEC 10.



## **2 OBJETIVOS**

- 1) Avaliar o sono dos pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10 através de investigação clínica e polissonográfica.
- 2) Comparar o sono e os possíveis distúrbios do sono com o grupo de controle.

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1. DESENHO DO ESTUDO**

Estudo prospectivo analítico não intervencionista, avaliando o sono de pacientes com diagnóstico previamente confirmado geneticamente de AEC 10, e comparando com controles provenientes do serviço de polissonografia.

#### **3.2. CASUÍSTICA**

Foram selecionados 23 pacientes com acompanhamento regular no Ambulatório de Distúrbios do Movimento do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre janeiro de 2015 e janeiro de 2016. Todos os pacientes tinham o diagnóstico de AEC 10 genético confirmado previamente (MATSUURA T., e col., 2000). Vinte e três controles saudáveis foram pareados segundo sexo e idade.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná (Anexo I) e todos os indivíduos que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

**3.2.1 Critérios de inclusão dos pacientes com AEC 10, os pacientes deveriam ter uma das duas condições abaixo:**

- a) Presença dos sinais neurológicos que levam ao diagnóstico dessa síndrome, assim como a confirmação por teste genético;
- b) Presença dos sinais neurológicos que levam ao diagnóstico dessa doença e familiar de primeiro grau do paciente com confirmação da mesma por teste genético.

**3.2.2 Critérios de inclusão para o grupo controle foram:**

- a) Ausência de acometimento neurológico;
- b) Ausência de doença respiratória aguda.

### **3.2.3 Critérios de exclusão para os dois grupos foram:**

- a) Comprometimento cognitivo que impedissem assinar o termo de consentimento informado e cooperar para realizar o exame de polissonografia;
- b) Doença respiratória aguda ou obstruções de vias aéreas superiores que pudessem interferir na polissonografia;
- c) Uso de medicações sedativas (benzodiazepínicos, indutores do sono) que pudessem alterar a estrutura do sono.

## **3.3. MÉTODOS**

### **3.3.1. Avaliação clínica**

Todos os pacientes com ataxia foram submetidos a um exame neurológico completo. A avaliação clínica foi padronizada e realizada através de anamnese e preenchimento de questionários e os seguintes dados demográficos e clínicos foram coletados:

- a) Protocolo padronizado e documentado sistematicamente com as informações dos pacientes com AEC (Anexo III) e idade e sexo para controles;
- b) Índice de massa corporal (IMC). O IMC é determinado pela divisão da massa do indivíduo pelo quadrado de sua altura, em que a massa está em quilogramas e a altura em metros
- c) Presença ou não de distúrbios do sono (SPI, TCR de sono REM, PLMS, insônia, SDE);
- d) Data de início, duração da doença e preenchimento de escala de avaliação da ataxia (SARA), para os pacientes (Anexo IV);
- e) Aplicação das escalas de Pittsburgh (Anexo V) e Berlim (Anexo VI) para avaliação da qualidade de sono;
- f) Aplicação da escala de Sonolência de Epworth (ESS) para avaliação da SDE (Anexo VII);
- g) Aplicação de questionário para rastreamento do TCR (QRTCR) (Anexo VIII)

### **3.4. APLICAÇÃO DAS ESCALAS**

#### **3.4.1. SARA (*Scale for the Assessment and Rating for Ataxia*)**

Escala desenvolvida por Schmitz-Hubsch et al., 2006, com o objetivo de avaliar a gravidade da ataxia de uma maneira mais fácil e prática do que a que era utilizada até então – ICARS (*The International Cooperative Ataxia Rating Scale*) (TROUILLAS et al., 1997) - traduzida e validada por Braga-Neto et al. em 2010, no Brasil. Seu escore total varia de 0(sem ataxia) a 40 (ataxia mais grave), subdividido em 8 itens: 1 marcha (escore 0 a 8), 2: equilíbrio em pé (escore 0 a 6), 3 equilíbrio em posição sentada (escore 0 a 4); 4: distúrbio da fala (escore 0 a 6), 5: teste index – nariz (escore 0 a 4); 6: teste dedo – nariz (escore 0 a 4), 7: movimentos alternados rápidos das mãos(escore 0 a 4 ) , 8: teste calcanhar – joelho (escore 0 a 4 ).As funções cinéticas dos membros (itens 5 a 8) são pontuadas independentemente para ambos os lados, e a média aritmética dos dois lados é incluída no escore da escala.( Anexo IV).

#### **3.4.2. Escala de Pittsburgh e Berlim para avaliação da qualidade de sono (Anexos VI e VII)**

Foram aplicadas as escalas de Pittsburgh (PSQI - *Pittsburg Sleep Quality Index*) e Berlim (*Berlim Scale*) para avaliação da qualidade de sono. A Escala de Pittsburg, elaborada em 1989 por Buysse D.J., avalia a qualidade de sono em relação ao último mês. Deve-se observar, como importante característica deste questionário, a combinação da informação quantitativa e qualitativa sobre o sono que ele fornece. Foi elaborado para fornecer uma medida de qualidade de sono padronizada, fácil de ser respondido e interpretado.

Discrimina os pacientes entre bons e maus dormidores e, além disto, é clinicamente útil na avaliação de vários transtornos do sono que podem afetar a qualidade deste. São questionadas a qualidade subjetiva de sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. A soma total de pontos vai de 0 a 21: quanto maior a pontuação, pior a qualidade de sono (Anexo V).

Foi utilizada também, para avaliação da qualidade do sono e identificação dos pacientes com apneia do sono, a escala de Berlim (*Berlim Questionnaire* - BQ) (NETZER N.C. et al., 1999) (Anexo VI). Ela avalia a presença de ronco e sua frequência, sonolência diurna e fadiga. Qualquer resposta circulada é considerada positiva. A categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para questões 1-5; categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para questões 6-8; categoria 3 é positiva se a resposta para questão 9 é positiva ou IMC >30. Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para apneia do sono.

#### **3.4.3. Escala de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale* - ESE):**

Utilizada para avaliar avaliando a possibilidade de se cochilar em situações cotidianas (JOHNS M.W. et al.,1991). Varia numa escala de 0 a 3, na qual o zero corresponde a nenhuma possibilidade de cochilar e 3, a grande probabilidade de cochilar. Uma pontuação maior que 10 como ponto de corte possibilita identificar indivíduos com grande possibilidade de sonolência excessiva diurna. A Escala de Epworth tem sido utilizada para avaliar sonolência excessiva diurna em diversos grupos de pacientes como Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAHOS), doença renal crônica, entre outras. A ESE é um instrumento de preenchimento rápido que apresenta pouca variabilidade quando reaplicado em indivíduos saudáveis (Anexo VII).

#### **3.4.4. Questionário para rastreamento de TCR de sono REM (QRTCR)**

É um questionário desenvolvido por Stiasny-Kolster et al., 2007, que consta de 10 questões curtas relacionadas aos transtornos do sono REM mais comuns, para serem respondidas com **sim** ou **não**. Os itens 1 a 4 avaliam a frequência e o conteúdo dos sonhos e sua relação com o comportamento noturno. O item 5 questiona autoagressão e agressão ao parceiro de cama. O item 6 consiste em caracterizar o comportamento motor noturno, 7 e 8 se referem a despertares noturnos. Pontuação total máxima é 13, e acima de 5 pontos o teste é considerado positivo, tem uma sensibilidade de 0.86 e especificidade de 0.56, este é realmente um teste de rastreio para o TCR (Anexo VIII).

### 3.4.5. Escala de graduação da Síndrome das Pernas Inquietas

A Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) foi avaliada através dos critérios propostos pelo Grupo de Estudos Internacional de Síndrome das Pernas Inquietas em 1995, e sua gravidade, pela Escala de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas (EGSPI). Trata-se de uma escala com 10 questões, sendo que cada questão tem 5 opções de resposta, variando de 0 (sem impacto) a 4 (muito grave). O escore total varia de 0 a 40 (WALTERS, 1995; THE INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP, 2003; MASUKO et al., 2008). (Anexo IX).

### 3.5. POLISSONOGRAFIA

Neste estudo todos os pacientes e controles concordaram em passar uma noite no laboratório de sono do HC-UFPR, para registro polissonográfico (PSG), a partir das 21 horas do dia agendado até as 07 horas do dia seguinte. Preenchido relatório técnico de polissonografia (Anexo X)

PSG foi realizada com um polígrafo digital *Neurovirtual Brain Wave II*. Uma montagem de EEG padrão, obedecendo ao sistema 10-20 de colocação de eletrodos (JASPER, 1958), foi utilizada incluindo eletrodos em F3, F4, C3, C4, O1, O2, A1 e A2. Eletro-oculograma (EOC) e eletromiograma (EMG) dos músculos mentoniano e tibiais anteriores. A respiração foi monitorada com fluxo oral e nasal, cintas torácica e abdominal, além da saturação da oxihemoglobina. Os pacientes foram monitorados com câmera de vídeo e observados por técnicos experientes (FIGURA 5).

FIGURA 5 PACIENTE EM MONITORAMENTO



FONTE: LONDON 2016

### 3.5.1. Estagiamento do sono

O estagiamento do sono foi realizado de acordo com os critérios do Manual para estagiamento do Sono e seus eventos associados da Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS – 2007).

a) Parâmetros do sono (AAMS - 2007):

- Latência para início do sono (definida como o tempo compreendido desde o início do registro até o início do sono e deve ser menor que 30 minutos),
- Latência para início do sono REM (definida como o tempo compreendido desde o início do sono até a primeira época de sono REM, sendo que o tempo normal deve ser entre 70 a 120 minutos),
- Eficiência do sono (consiste na porcentagem do tempo total de sono sobre o tempo total de registro, sendo geralmente maior que 85%),
- Despertares (definido como mudança súbita da frequência do EEG, incluindo frequências alfa, teta e/ou maiores que 16 Hz, no mínimo

por 3 segundos; deve ser precedido de pelo menos 10 segundos de sono; em sono REM, os despertares devem ter aumento no EMG submentoniano por pelo menos 1 segundo, o índice despertares é considerado anormal acima de 10/hora).

- PLMS são definidos como no mínimo 4 movimentos de membros inferiores, consecutivos (com duração mínima de 0,5 segundo e máxima de 10 segundos cada movimento), com intervalos de no mínimo de 5 segundos e no máximo 90 segundos.
- O critério para SPI na PSG é de mais 15 movimentos periódicos de MMIs por hora (AAMS).
- A distribuição normal do sono está conforme a Tabela 2.

TABELA 2 – DISTRIBUIÇÃO DO SONO NORMAL

<b>NI</b>	<b>2 A 5 %</b>
<b>NII</b>	<b>45 A 55%</b>
<b>NIII</b>	<b>13 A 23 %</b>
<b>REM</b>	<b>20 A 25%</b>

- NI é o primeiro estágio do sono NREM e que se segue a vigília, evoluindo para uma sonolência que denominamos de NII e é a maior porcentagem do sono, na sequência temos o sono de ondas lentas (SOL) ou NIII. O sono REM é caracterizado pela hipotonia, presença de movimentos oculares rápidos, frequência mista ao EEG, baixa amplitude ou ondas em dente de serra (JOUVET et al., 1960).

b) Eventos respiratórios: definidos como apneias e hipopneias.

- Apneia é definida como uma diminuição no fluxo nasal e oral maior que 90 % por ao menos 10 segundos ou mais;
- Hipopneia é uma diminuição nos fluxos nasal e oral maior ou igual a 30% com diminuição da saturação oxihemoglobina maior que 3% por 10 segundos ou mais.
- Índice de distúrbios respiratórios (IDR) é definido como o número de distúrbios respiratórios por hora. Pacientes com IDR >5 foram



considerados como tendo distúrbio respiratório. O IDR é classificado em grau leve, moderado e severo (QUADRO 2) porém neste estudo consideramos alterado todos os pacientes e controles que apresentavam  $IDR > 5$ .

QUADRO 2 – GRADUAÇÃO DO IDR

<b>GRAU I (leve)</b>	6 a 15 eventos por hora
<b>GRAU II (moderado)</b>	16 a 30 eventos por hora
<b>GRAU III (severo)</b>	>30 eventos por hora

IDR = ÍNDICE DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS

#### 4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Descrição da análise: Avaliada a distribuição de todas as variáveis contínuas, utilizando-se os testes de Shapiro-Wilk e Shapiro-Francia para normalidade. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão, enquanto as sem distribuição normal foram descritas com mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas e binomiais foram descritas como porcentagens. Utilizou-se o teste T para comparar as médias das variáveis contínuas com distribuição normal e o teste paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney para comparar as medianas das variáveis contínuas sem distribuição normal. Utilizou-se ainda o teste do Chi quadrado para análise das variáveis binomiais. Para se testar correlações entre variáveis contínuas, utilizou-se o coeficiente de correlações de Spearman. Utilizou-se o software de análise estatística *Stata version 10 (Stata Corporation)* e considerou-se o valor de  $p < 0.05$  como significativo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 DADOS DA AMOSTRA

Para análise do presente estudo foram incluídos 23 pacientes com AEC 10 confirmados geneticamente previamente, e selecionados 23 controles provenientes do serviço de polissonografia, pareados com os pacientes em relação a idade e sexo.

### 5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

#### 5.2.1 Dados Demográficos

Dos pacientes com AEC 10, 12 (52,17%) eram do sexo masculino e 11 (47.83%) eram do sexo feminino. Dos controles 13 (56.5%) eram do sexo feminino. A média de idade nos pacientes com AEC 10 foi de 47,3 (+/- 11,6) e 49,4 (+/- 7,3) nos controles. A média de índice de massa corporal (IMC) nos pacientes com ataxia foi de 25,5 (+/- 4,4) Kg/m<sup>2</sup> e, no grupo controle, 28,1 (+/- 4,4) (Tabela 3).

A média de idade de início da doença, em anos, foi de 31,7 (+/- 7,6) e média de duração da doença, também em anos, foi de 15,6 (+ 11,6).

TABELA 3 - DADOS DEMOGRÁFICOS: AEC10 E CONTROLES

Dados Demográficos	Pacientes com Ataxia Tipo 10 (N=23)	Pacientes Controle (N=23)	Valor p
Sexo Feminino, n (%)	11 (47,8)	13 (56,5)	0,55
Idade, (DP)	47,3 ( +/- 11,6)	49,4 (+/- 7,3)	0,47
IMC, (DP)	25,5 (+/- 4,4)	28,1 (+/- 4,4)	0,05

DP = Desvio Padrão

IMC = Índice de Massa Corporal

### 5.2.2 Resultados Clínicos dos pacientes com AEC 10 e controles

A média dos escores do SARA foi de 11,3 +/- 7,6 nos pacientes com AEC10.

Em nenhum paciente ou controle foi detectado comprometimento cognitivo relevante que fosse um fator impeditivo para assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e a realização do exame polissonográfico.

A qualidade de sono medida através dos questionários de Pittsburg 5 pacientes relataram ronco e má qualidade de sono e a de Berlim somente 7 apresentaram suspeição de apneia de sono (TABELA 4).

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS RELACIONADOS A QUALIDADE DE SONO NOS PACIENTES COM AEC10

ESCALAS APLICADAS	PACIENTES QUE APRESENTARAM SINTOMAS
ESCALA DE BERLIM (APNEIA DO SONO)	7
ESCALA DE PITTSBURG (MÁ QUALIDADE DO SONO)	5

Em relação à SDE dos pacientes com ataxia, 8 apresentaram sonolência excessiva diurna, enquanto 4 dos controles.

Três pacientes relataram história compatível com TCR dos pacientes com AEC 10 e nenhum dos controles. A idade de início de TCR foi de 15 anos para dois pacientes e 25 anos para o terceiro.

Não houve nenhum caso de SPI nem nos pacientes nem nos controles (Tabela 5).

TABELA 5 - RESULTADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM AEC 10 E CONTROLES

VARIÁVEL	PACIENTES	CONTROLES
SDE	8	4
TCR	3	0
SPI	0	0

SDE = Sonolência Diurna Excessiva

TCR = Transtorno Comportamental do sono REM

SPI = Síndrome das Pernas Inquietas



### 5.3 ARQUITETURA DO SONO: PACIENTES E CONTROLES

Quanto à arquitetura do sono dos pacientes com AEC 10, observamos uma mediana de tempo total do sono de 343 minutos (IQ 263-403) e 365 minutos (IQ 322-386) nos controles,  $p = 0,13$ .

A eficiência do sono foi observada uma mediana (intervalo interquartil) para os pacientes com AEC 10 de 79,2 % (63,8-87,5) e para os controles de 82,2 % (70,0-86,4),  $p = 0,37$ .

Foi observado um índice despertares, nos pacientes com AEC 10 uma mediana de 15 (IQ 12,5-18,7) e nos controles de 12,4 (IQ 6,2-16,5)  $p = 0,07$ .

A mediana da latência para início do sono em minutos foi de 31 (IQ 16-63) para os pacientes e 35 (IQ 16-61) para os controles,  $p = 0,72$ .

Em relação aos estágios de sono, a média de porcentagem de sono REM (%) (DP), foi de 14,1% (+/- 5,6) para os pacientes com ataxia e 17,3 (+/- 5,8) para os controles,  $p = 0,06$ .

A mediana dos despertares em REM foi de 3,6 (IQ 2,1 – 7,7) nos pacientes com AEC10 e 1,43 (1,2-2) nos controles,  $p < 0,0001$ .

A incidência de distúrbios respiratórios (IDR) foi de 82,6 % (+/- 19) para os pacientes com ataxia e 47,8% (+/- 11) para os controles, valor de  $p 0,01$  (TABELA 6).

TABELA 6. COMPARAÇÃO DA ARQUITETURA DO SONO ENTRE PACIENTES COM AEC 10 E CONTROLES			
<b>Variação da Arquitetura do Sono</b>	<b>AEC 10 (n = 23)</b>	<b>Controles (n = 23)</b>	<b>valor P</b>
Tempo Total de Sono (min), mediana (IQR)	343 (263 - 403)	373 (336 - 402)	0,13
Eficiência do Sono (%), mediana (IQR)	79,2 (63,8 - 87,5)	82,2 (70,0 - 86,4)	0,37
Índice de Despertares, mediana (IQR)	15,0 (12,5 - 18,7)	12,4 (6,2 - 16,5)	0,07
Latência para Início do Sono (min), mediana (IQR)	31 (16 - 63)	35 (16 - 61)	0,72
Tempo de Despertar após Início do Sono (min), mediana (IQR)	41 (14 - 101)	30 (20 - 73)	0,72
N I (%), (DP)	15,1 (7,1)	15,2 (7,8)	0,96
N II (%), (DP)	43,1 (7,5)	40,3 (8,3)	0,13
N III-IV (%), (DP)	27,5 (11,4)	27,1 (9,4)	0,91
Sono REM (%), (DP)	14,1 (5,6)	17,3 (5,8)	0,06
Latência para Início de Sono REM, (DP)	143,3 (71,1)	104,0 (54,7)	0,04
Despertares REM, mediana (IQ)	3,6 (2,1 - 7,7)	1,43 (1,2 - 2)	< 0,0001
Incidência de Distúrbios Respiratórios, % (n)	82,6 (19)	47,8 (11)	0,01
IQ = Variação Interquartil ( <i>Inter Quartile Range</i> )			
DP = Desvio Padrão			
IMC = Índice de Massa Corpórea			
AEC 10 = Ataxia Espinocerebelar Tipo 10			
SDE = Sonolência Diurna Excessiva			
IDR = Índice de Distúrbios Respiratórios			
SARA= Scale for the Assessment and Rating of Ataxia			

Embora três pacientes tivessem referido história de Transtorno comportamental de sono REM antes ou no início da história de suas doenças, nenhum movimento foi observado na EMG e nenhum som ou vocalização foi registrado durante a polissonografia.

Comparado com os controles, os pacientes com AEC 10 tiveram maior tempo de latência para sono REM, maior quantidade de despertares em sono REM e maior Índice de Distúrbio Respiratórios (IDR). Essas descobertas tiveram significado estatístico, porém, os outros parâmetros do sono não mostraram significância estatística.

GRÁFICO 2a – ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES  
MEDIANA DE DESPERTARES EM REM

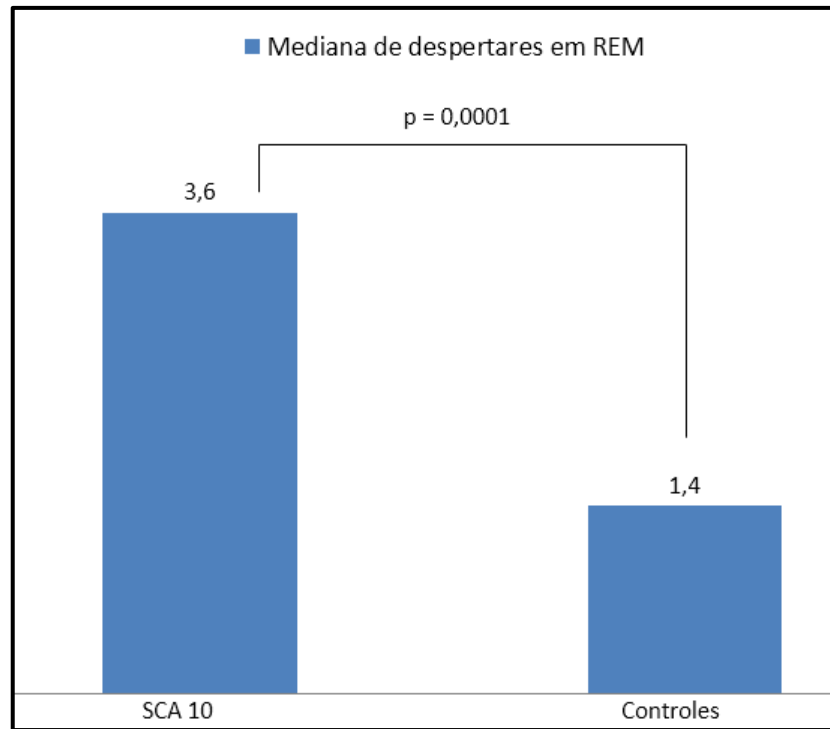


GRÁFICO 2b – ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES  
ÍNDICE DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS (%)

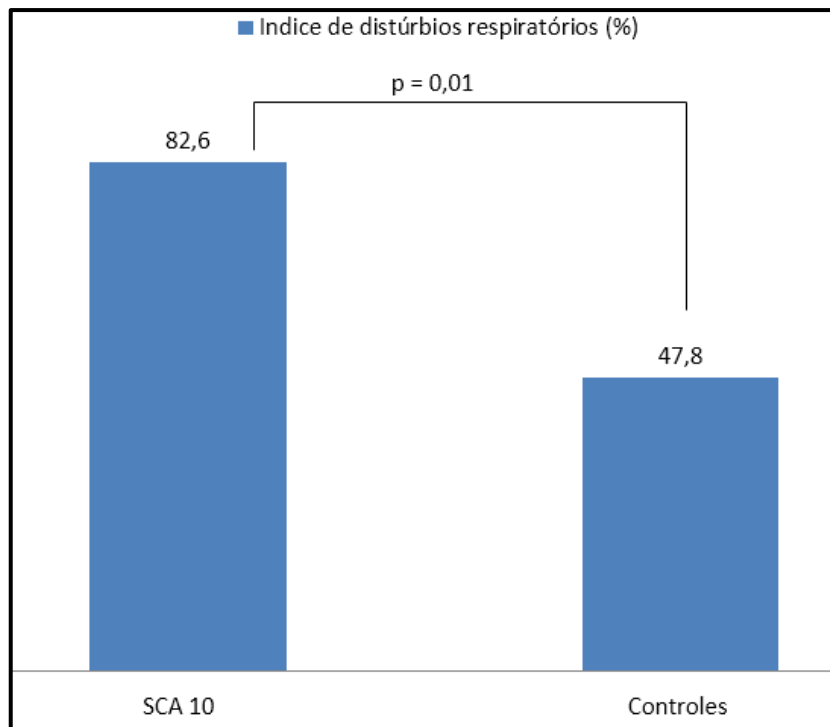
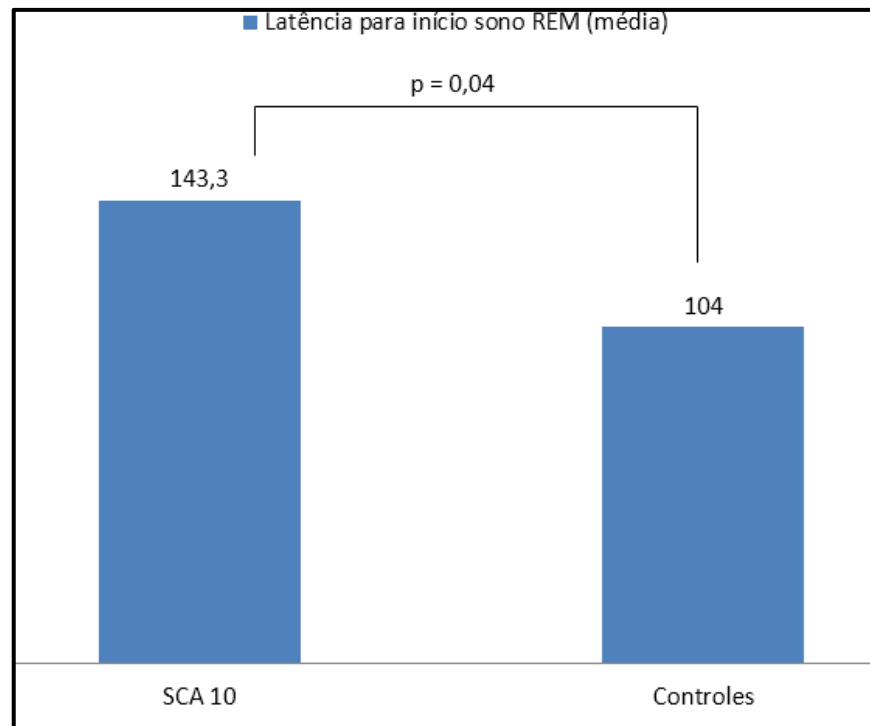




GRÁFICO 2c – ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS RELEVANTES  
LATÊNCIA PARA INÍCIO SONO REM (MÉDIA)



Despertares em REM foram relacionados com o tempo de doença e com a gravidade de doença, porém, não houve correlação estatisticamente significativa (GRÁFICOS 3 e 4).

GRÁFICO 3 – DESPERTARES NO SONO REM x SARA

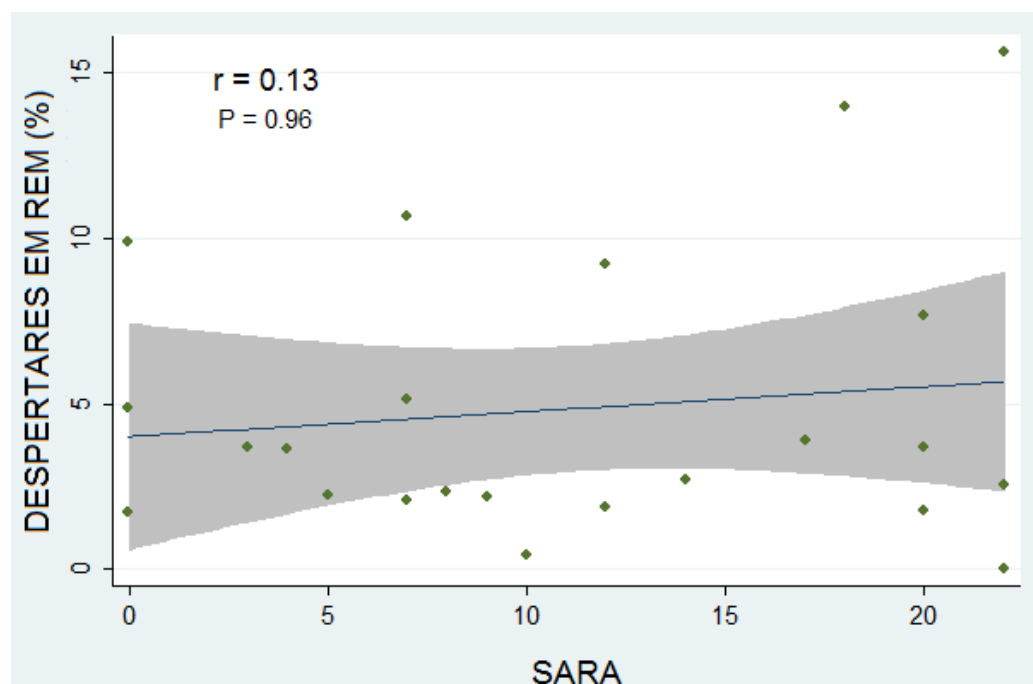
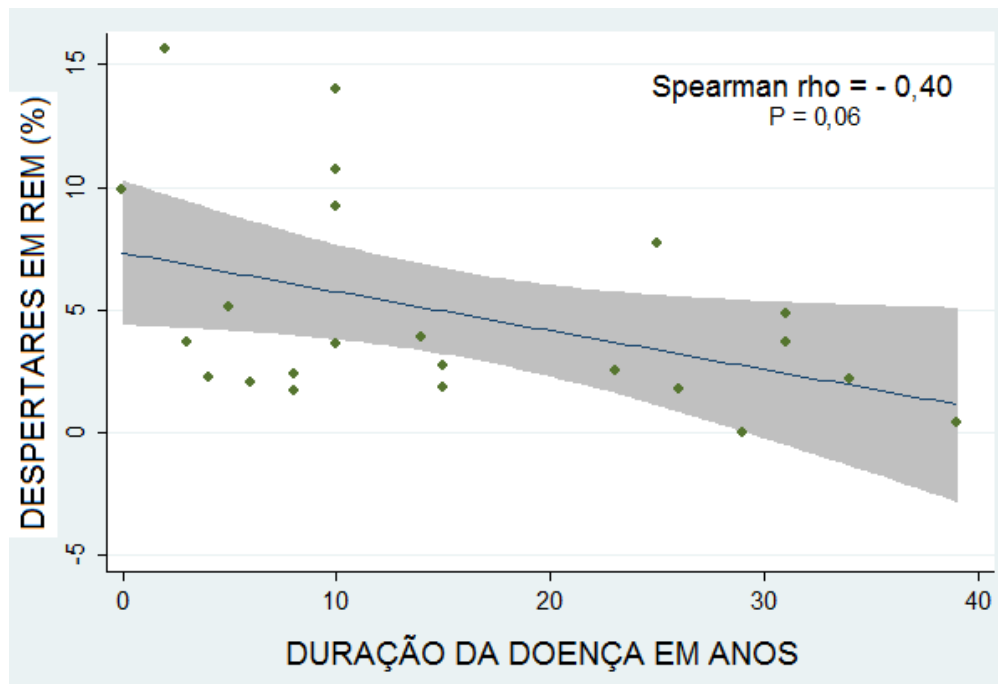


GRÁFICO 4 – DESPERTARES EM SONO REM x TEMPO DE DOENÇA



Na regressão logística não houve correlação entre o IMC e os Despertares do sono REM com o aparecimento de IDR. (TABELA 7)

TABELA 7 REGRESSÃO LOGÍSTICA DE POSSÍVEIS VARIÁVEIS CORRELACIONADAS COM A INCIDÊNCIA DE IDR

VARIÁVEIS	OR	95% IC	VALOR p
IMC	1.00	0.78 - 1.28	0.97
Despertares em REM (%)	1.32	0.79 - 2.22	0.28

IMC = Índice de Massa Corporal

OR = Odds Ratio

IC = Intervalo de Confiança

Dos vinte e três pacientes, onze tiveram distúrbio respiratório (IDR>5), 10 tiveram apneia obstrutiva, dois, apneia central, três, apneia mista e vinte hipoapneia.

Nove pacientes com índice de distúrbio respiratório maior que cinco tinham o IMC elevado, porém, esta não foi uma tendência; também quando comparados com os controles, não houve uma relação do IMC com o IDR.

## 6. DISCUSSÃO

No presente estudo, quando comparado aos controles, os pacientes com AEC10 apresentaram alterações relevantes na PSG. Foi demonstrado que nossos pacientes com AEC 10 têm mais despertares em sono REM, maior índice de distúrbios respiratórios e maior latência para início de sono REM. Essas descobertas tiveram diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com AEC 10 e os controles. Clinicamente estes pacientes apresentaram mais SED e TCR que os controles porém SPI não foi encontrada em pacientes com AEC 10 e em controles.

Este é o primeiro estudo que efetivamente avaliou, através da polissonografia, o sono e seus possíveis distúrbios na AEC 10. Distúrbios do sono tem sido estudado em outras doenças neurológicas (P. JENNUM et al., 2011) e em outras AEC e principalmente na AEC 3 tem sido relatado a sua presença (PEDROSO J.L. et al., 2011; SILVA G.M.e col.,2016).

Comparados aos controles, os pacientes com AEC 10 mostraram mais despertares em sono REM e maior tempo de latência para início do sono REM, porém, a eficiência do sono e a latência para início do sono não mostraram diferenças estatisticamente significativas. Vários distúrbios do sono ocorrem durante o sono REM e são relatados em outras ataxias. A fragmentação do sono REM, devido a despertares frequentes, foi descrita em pacientes com AEC 3 sem distúrbio comportamental do sono REM (NAI-FANG CHI et al, 2012), além de diminuição importante do sono REM, porém ainda nada tinha sido descrito – tal como o aumento de despertares em REM na ataxia tipo 10.

Distúrbios respiratórios, como a apneia obstrutiva do sono, têm sido descritos em várias ataxias, como na AEC 3 e na AEC 6 (PEDROSO J.L. et al, 2011). Este estudo mostrou uma maior incidência de distúrbios respiratórios nos pacientes com AEC 10 quando comparado aos controles. Este achado não foi mais prevalente em pacientes do sexo masculino e não teve correlação com o maior tempo de doença, e em relação ao índice de massa corporal, este dado foi maior nos controles. Desta forma este achado foi interpretado como inespecífico e, com certeza, vai necessitar de estudos posteriores, com maior número de pacientes, para melhor interpretação clínica.

No presente estudo, a média da gravidade da doença, medida pela escala SARA, não evidenciou uma pontuação muito elevada, não sendo possível portanto uma correlação dos achados relevantes polissonográficos e a gravidade da doença, ao contrário de outros estudos que evidenciaram uma menor eficiência do sono e menor porcentagem de sono REM, inversamente proporcional à progressão da doença na AEC 3 (NAI-FANG CHI et al., 2012; RAGGI&FERRI, 2010).

Os principais distúrbios do sono descritos nas AECs são SPI, PLMS, TCR além de apneia do sono e insônia (PEDROSO J.L. et al., 2011; KAPOOR M., 2015). A frequência da SPI foi descrita como de 23% na AEC1, em uma pequena amostra (ABELE, M.; BURK, K.; 2001) e não foi detectado em um outro estudo dos mesmos autores mostrando que a frequência pode variar de acordo com a metodologia ou a seleção de pacientes. Na AEC2 variou de 18 a 27% (ABELE, M.; BURK, K.; 2001). Na AEC 3 a frequência de SPI pode chegar a 55% em alguns estudos (D'ABREU, A.; 2009; D'ABREU, A.; 2010, FRIEDMAN J.H., 2003). Especula-se que na AEC 3 a fisiopatologia da SPI, além de estar relacionada com a disfunção do sistema dopaminérgico, estaria também refletindo um prejuízo dos gânglios basais (PEDROSO J.L. et al., 2011). Um estudo evidenciou aumento importante de PLMS em cinco pacientes AEC 6, todos estes pacientes tinham estudo de condução normal, excluindo neuropatia periférica, como causa dos sintomas (PEDROSO J.L. et al., 2011). Nenhum de nossos pacientes, nem controles, tiveram o diagnóstico de SPI ou PLMS.

O TCR foi evidenciado em dois estudos na AEC2, caracterizados por REM sem atonia e abalos mioclônicos (PEDROSO J.L. et al., 2011). Na AEC3 estudos recentes demonstraram que o processo neurodegenerativo difuso, poderia explicar melhor os sintomas não motores desta doença, os quais são, possivelmente, sub diagnosticados como os distúrbios do sono, além do próprio cerebelo estar envolvido com as funções não motoras. TCR na AEC 3 tem uma frequência elevada quando comparada a população em geral, cerca de 50 %, segundo dados publicados por Pedroso et al. (Pedroso et al., 2011). O envolvimento dos sistemas colinérgicos do mesencéfalo e noradrenérgico de ponte podem, em parte, explicar esta taxa elevada de TCR. Dos pacientes com AEC 10, apenas três apresentaram história compatível com TCR, porém, nenhum mostrou alterações motoras ou vocalizações durante a PSG.

A EDS avaliada através da escala de Epworth, que é considerada positiva acima de 10 pontos, se mostrou alterada em 8 pacientes com AEC 10 e 4 dos controles, a mediana foi de 7 (IQ 4-12) para pacientes AEC 10 e de 6 (IQ 4-8), para os controles,  $p = 0,32$ ; não houve diferença estatística significativa. Não houve nenhum relato de insônia neste estudo. EDS e fadiga são relatados na AEC 1, sugerindo consequência do próprio processo neurodegenerativo (DANG, D.; CUNNINGTON, D., 2010). Elevadas frequências de EDS foram descritas na AEC 3, porém insônia é frequentemente relatada em outras séries (D'ABREU, A., 2009; FRIEDMAN, J.H., 2003). Em outro estudo sobre sono e AEC 3 os autores mostraram EDS ( $ESS > 10$ ) em 2 de 15 pacientes e também não evidenciaram diferença estatística com os controles (NAI-FANG, C.; et al., 2012).

Sintomas depressivos e de ansiedade foram observados nesta série, porém não foram comparados com os controles. Segundo Moro et al. (Moro et al., 2015), uma série de 28 pacientes com AEC 10 apresentou prevalência elevada de depressão e ansiedade, quando comparada a controles saudáveis. Um estudo realizado em 526 pacientes com AEC constatou que 46% dos pacientes apresentavam sintomas de depressão/ansiedade (SCHMITZ-HUBSCH; et al, 2010).

O estudo de Mc Murtry et al (2006), que comparou a frequência de sintomas depressivos entre pacientes com AEC 3, AEC1, AEC2, AEC6, encontrou prevalência significativamente maior nos indivíduos com AEC 3.

Neste estudo foi avaliada também a qualidade de sono, através da escala de Pittsburg, e a possibilidade SHAOS através da escala de Berlim. Nestes pacientes com AEC 10, contudo, elas não foram efetivas em mostrar uma grande percepção alterada em relação à qualidade de sono ou fortes indícios de apneia do sono nestes pacientes.

Distúrbios do sono e alterações polissonográficas têm sido documentadas em outras doenças neurológicas como doença de Parkinson (DP) (CHOKROVERTY S., 2004), doença de Alzheimer (CHOKROVERTY S., 2004) e outras AECs. Na DP, frequentes despertares durante o sono podem ser atribuídos à bradicinesia e à dificuldade em se mover na cama. Fragmentação do sono devido a despertares frequentes em outras doenças degenerativas, incluindo AEC2 e AEC 3, podem ter o mesmo mecanismo fisiopatológico. Na DP, a redução de sono REM é causada pela degeneração das vias nigroestriatais com ativação compensatória dos neurônios

monoaminérgicos em tronco cerebral (HILKER R. et al., 2003). Diminuição do transporte dopaminérgico nas vias nigroestriatais também já foram relatadas nas AEC 2 (BOESCH S.M. et al., 2004) e AEC 3 (KLOCKGETHER T., 2002; SUBRAMONY S.H., 2004). A exata fisiopatologia para o grande número de despertares em sono REM na AEC 10 ainda é desconhecido. Distúrbios do sono nas doenças degenerativas podem estar associados com um dano estrutural de sistema nervoso central, mais especificamente na geração do ciclo sono vigília.

As alterações descritas neste estudo não são comumente encontradas nas outras formas de ataxias cerebelares e ainda não tinham sido descritos na AEC 10. Elas têm sua relevância clínica, uma vez que qualidade de sono tem sido considerada como um fator modificador da qualidade de vida dos pacientes. As alterações encontradas sugerem também que o processo degenerativo da ataxia tipo 10 nestes pacientes com ataxia cerebelar pura tem uma pequena expressão nas vias extra cerebelares. Contudo, um estudo longitudinal com maior número de pacientes com AEC 10 se faz necessário para melhor elucidar e correlacionar as anormalidades aqui encontradas.

## 7. CONCLUSÕES

1) Os achados positivos polissonográficos nos pacientes com AEC 10, comparados com o grupo controle, foram: aumento de latência para sono REM, maior índice de distúrbios respiratórios e maior quantidade de despertares em sono REM.

2) Os distúrbios do sono, SDE, TCR e SPI, comparados com o grupo controle, não tiveram diferença estatística significativa.

## REFERÊNCIAS

- ABELE, M.; BURK, K.; Laccone, F.; et al. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1,2 and 3. **J. Neurol.** v. 248, p.311-314, 2001.
- AHARON –PERETZ, J. et al. Sleep-wake cycles in multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. **Neurology**, v. 41, -1616-9, 1991.
- ALMEIDA, T.; ALONSO, I.; MARTINS, S.; RAMOS, E. M.; AZEVEDO, L.; OHNO, K.; AMORIM, A.; SARAIVA-PEREIRA, M. L.; JARDIM, L. B.; MATSUURA, T.; SEQUEIROS, J.; SILVEIRA, I. Ancestral origin of the ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10 (SCA10). **PLoS One**, v. 4, n. 2, p. e4553, 2009.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications**, 2007.
- ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type10. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 103, p. 507-519, 2012.
- ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant pneumonema during sleep. **Science**, v. 118, p. 273-274, 1953.
- ASSOCIATION OF SLEEP DISORDERS CENTERS. Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. 1st Ed., prepared by the Sleep Disorders Committee, Hoffwarg HP, Chairman. **Sleep**, v. 2, p. 1-137, 1979.
- BECK, A.T.; WARD, C.H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**. v.4, p.561 – 571, 1961.
- BLIWISE, D.L. Sleep in normal aging and dementia. **Sleep**. V. 16, p.40–81, 1993.
- BLIWISE, D.L. Normal aging. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd edition. **Philadelphia: Saunders**, p. 26–42, 2000.
- BOESCH, S.M.; FRAUSCHER, B.; BRANDAUER, E.; WENNING, G.K.; HÖGL, B.; POEWE, W. Disturbance of rapid eye movement sleep in spinocerebellar ataxia type 2. **Mov Disord**, v. 10, p. 1751-1754, 2006.
- BOESCH, S.M.; FRAUSCHER, B.; BRANDAUER, E.; WENNING, G.K.; POEWE, W.; HÖGL, B. Restless legs syndrome and motor activity during sleep in spinocerebellar ataxia type 6. **Sleep Medicine**, v. 7, p. 529-532, 2006.
- BRAGA-NETO, P.; GODEIRO-JUNIOR, C.; DUTRA, L. A.; PEDROSO, J. L.; BARSOTTINI, O. G. Translation and validation into Brazilian version of the Scale of



the Assessment and Rating of Ataxia (SARA). **Arq Neuropsiquiatr**, v. 68, n. 2, p. 228-230, 2010.

BUYSSE, D.J.; REYNOLDS III, C.F.; MONK, T.H.; BERNAM, S.R., KUPFER, D.J. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatric Research**, v. 28(2), p. 193-213, 1989.

BUSHARA, K.; BOWER, M.; LIU, J.; MCFARLAND, K. N.; LANDRIAN, I.; HUTTER, D.; TEIVE, H. A.; RASMUSSEN, A.; MULLIGAN, C. J.; ASHIZAWA, T. Expansion of the Spinocerebellar ataxia type 10 (AEC10) repeat in a patient with Sioux Native American ancestry. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e81342, 2013.

BUTKOV N. **Atlas of cilinical polysomnography**. Synapse Media Ashland, OR, 1996

CHI, N.F.; SHIAO, G.M.; KU, H.L.; SOONG, B.W. Sleep disruption in spinocerebellar ataxia type 3: a genetic and polysomnographic study. **J Chin Med Assoc**, v. 76, p. 25-30, 2013.

CHOKROVERTY, S. **Sleep and its disorders. Neurology in clinical practice**. p. 1993-2054, 2004.

D'ABREU, A.; FRIEDMAN, J.; COSCUN, J. Non-movement disorders heralds symptoms of Machado-Joseph disease years before ataxia. **Movement Disorders**, v. 20, p. 739-741, 2005.

D'ABREU, A.; FRANCA, M. C. Jr.; CONZ, L.; FRIEDMAN, J.H.; NUCCI, A.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Sleep symptoms and their clinical correlates in Machado-Joseph disease. **Acta Neurol Scand**, v. 119, p. 277-280, 2009.

D'ABREU, A.; FRANCA, M. C. Jr; PAULSON, H.L.; LOPES-CENDES, I. Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. **Parkinsonism Relat Disord**, v. 16, p. 2-7, 2010.

DANG, D.; CUNNINGTON, D. Excessive daytime somnolence in spinocerebellar ataxia type 1. **J Neurol Sci**, v. 290 (1-2), p. 146-147, 2010.

DI GREGORIO, E.; BORRONI, B.; GIORGIO, E.; LACERENZA, D.; FERRERO, M.; LO BUONO, N.; RAGUSA, N.; MANCINI, C.; GAUSSEN, M.; CALCIA, A.; MITRO, N.; HOXHA, E.; MURA, I.; COVIELLO, D. A.; MOON, Y. A.; TESSON, C.; VAULA, G.; COUARCH, P.; ORSI, L.; DUREGON, E.; PAPOTTI, M. G.; DELEUZE, J. F.; IMBERT, J.; COSTANZI, C.; PADOVANI, A.; GIUNTI, P.; MAILLET-VIOUD, M.; DURR, A.; BRICE, A.; TEMPIA, F.; FUNARO, A.; BOCCONE, L.; CARUSO, D.; STEVANIN, G.; BRUSCO, A. ELOVL5 mutations cause spinocerebellar ataxia 38. **The American Journal of Human Genetics**, v. 95, n. 2, p. 209-217, 2014.

DURR, A. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. **Lancet Neurol**, v. 9, p. 885-894, 2010.

FRIEDMAN, J.H.; FERNANDEZ, H.H.; SUDARSKY, L.R. REM behavior disorder and excessive daytime somnolence in Machado-Joseph disease (SCA-3). **Mov Disord**, v.18, p. 1520-1522, 2003.

GALLARDO, M.; SOTO, A. Clinical characterization of a Venezuelan family with spinocerebellar ataxia type 10. **Mov Disord**, v. 24, (Suppl.1), p. S12, 2009.

GATTO, E. M.; GAO, R.; WHITE, M. C.; URIBE ROCA, M. C.; ETCHEVERRY, J. L.; PERSI, G.; PODEROSO, J. J.; ASHIZAWA, T. Ethnic origin and extrapyramidal signs in an Argentinean spinocerebellar ataxia type 10 family. **Neurology**, v. 69, n. 2, p. 216-218, 2007.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.; VIEIRA FILHO, A.H.; TUNG, T.C.; ARTES, R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. **J Clin Psychol**, v. 55, p. 553-562, 1999.

GREWAL, R.P.; TAYAG, E.; FIGUEROA, K.P.; et al. Clinical and genetic analysis of a distinct autosomal dominant spinocerebellar ataxia. **Neurology**, n. 51, p. 1423-1426, 1998.

GREWAL, R.P.; ACHARI, M.; MATSUURA, T.; et al. Clinical features and ATTCT repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 10. **Arch Neurol**, n. 59, p. 1285-1290, 2002.

GUYTON, A.C.; ESBÉRARD, C.A. **Tratado de fisiologia médica**. 8.ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992.

HAERER, A.F., **The neurologic examination**. 5. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1992, p.393-401.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **Br J Med Psychol**. v. 32, p. 50-55, 1953.

HARDING, A. E. **The hereditary ataxias and related disorders**. Edimburgh: Churchill Livingstone. p. 129-165, 1984.

HARDING, A.E. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. **Brain**, v. 105, n. Pt 1, p. 1- 28, 1982.

HILKER R., VOGES J., GHAEMI M., LEHRKE R., RUDOLF J., KOULOUSAKIS A., HERHOLZ K., WIENHARD K., STURM V., HEISS W.D. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. **Mov Disord**, v. 18, p. 41-48, 2003.

JARDIM, L.B.; SILVEIRA, I.; PEREIRA, M.L.; FERRO, A.; ALONSO, I.; DO CEU MOREIRA, M.; MENDONÇA, P.; FERREIRINHA, F.; SEQUEIROS, J.; GIUGLIANI, R. A survey of spinocerebellar ataxia in south Brazil - 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA 7, SCA 8, or unidentified disease-causing mutations. **J Neurol**, v.248, p. 870-876, 2001.

JASPER, H. The ten-twenty electrodes system of the international Federation. **Electroenceph Clin Neurophysiol**, v. 10, p. 371-5, 1958.

JOHNS, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, p. 540-545, 1991.

JOHNSON, J. O.; STEVANIN, G.; VAN DE LEEMPUT, J.; HERNANDEZ, D. G.; AREPALLI, S.; FORLANI, S.; ZONOZI, R.; GIBBS, J. R.; BRICE, A.; DURR, A.; SINGLETON, A.B. A 7.5-Mb duplication at chromosome 11q21- 11q22.3 is associated with a novel spastic ataxia syndrome. **Movement Disorders**, v. 30, n. 2, p. 262-266, 2015.

JOUVET, M.; MICHEL, F.; MOUNIER, D. Analyse électroencéphalographique comparée du sommeil physiologique chez le rat et chez l'homme. **Rev Neurologique**, v. 103, p. 189-205, 1960.

KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSELL, T.M. **Princípios da Neurociência**. São Paulo: Manole, 2003.

KAPOOR M, GREENOUGH G. Spectrum of Sleep Disorders in a Patient with Spinocerebellar Ataxia 13. **J Clin Sleep Med**. 2015 Feb 15; 11(2): 177–179.

KLOCKGETHER, T. Clinical approach to ataxic patients. In: Klockgether T. **Handbook of ataxia disorders**. New York, Marcel Dekker, p. 101-114, 2000.

KLOCKGETHER, T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 1, p. 94-104, 2010.

KLOCKGETHER, T. Update on degenerative ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 24, n. 4, p. 339-345, 2011.

KLOCKGETHER, T.; BÜRK, K.; AUBURGER, G.; DICHGANS, J. Classification and diagnosis of degenerative ataxias. **Nervenarzt**, v. 66, p. 571-581, 1995.

KLOCKGETHER, T.; LUDTKE, R.; KRAMER, B.; ABELE, M.; BURK, K.; SCHOLS, L.; RIESS, O.; LACCONE, F.; BOESCH, S.; LOPES-CENDES, I.; BRICE, A.; INZELBERG, R.; ZILBER, N.; DICHGANS, J. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. **Brain**, v. 121, n. Pt 4, p. 589-600, 1998.

KRYGER, M.H.; ROTH, T.; DEMENT, W.C.; editors. **Principles and practice of sleep medicine**. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005.

LIN, X.; ASHIZAWA, T. Recent progress in spinocerebellar ataxia type-10 (AEC10). **Cerebellum**, v. 4, n. 1, p. 37-42, 2005

MANTO, M.; MARMOLINO, D. Cerebellar ataxias. **Current Opinion in Neurology**, v. 22, n. 4, p. 419-429, 2009.

MASUKO, A.H.; CARVALHO, L.B.; MACHADO, M.A.; MORAIS, J.F.; PRADO, L.B.; PRADO, G.F. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. **Arq Neuropsiquiar**, v.66, p. 832-836, 2008.

MATILLA-DUENAS, A.; CORRAL-JUAN, M.; VOLPINI, V.; SANCHEZ, I. The spinocerebellar ataxias: clinical aspects and molecular genetics. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, n. 724, p. 351-374, 2012.

MATSUURA, T.; ACHARI, M.; KHAJAVI, M.; BACHINSKI, L. L.; ZOGHBI, H. Y.; ASHIZAWA, T. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. **Annals of Neurology**, v. 45, n. 3, p. 407- 411, 1999.

MATSUURA, T.; ASHIZAWA, T. Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. **Annals of Neurology**, v. 51, n. 2, p. 271-272, 2002a.

MATSUURA, T. et al. Large expansion of the ATTCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. **Nature Genetics**, v. 26, p. 191-194, 2000.

MATSUURA, T.; FANG, P.; PEARSON, C. E.; JAYAKAR, P.; ASHIZAWA, T.; ROA, B. B.; NELSON, D. L. Interruptions in the expanded ATTCT repeat of spinocerebellar ataxia type 10: repeat purity as a disease modifier? **The American Journal of Human Genetics**, v. 78, n. 1, p. 125-129, 2006.

MCFARLAND, K. N.; LIU, J.; LANDRIAN, I.; ZENG, D.; RASKIN, S.; MOSCOVICH, M.; GATTO, E. M.; OCHOA, A.; TEIVE, H. A.; RASMUSSEN, A.; ASHIZAWA, T. Repeat interruptions in spinocerebellar ataxia type 10 expansions are strongly associated with epileptic seizures. **Neurogenetics**, v. 15, n. 1, p. 59-64, 2014.

McMURTRAY A.M., CLARK D.G., FLOOD M.K., PERLMAN S., MENDEZ M.F. Depressive and memory symptoms as presenting features of spinocerebellar ataxia. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, v. 18, p. 420-422, 2006.

MONTPLAISIR, J.; MICHAUD, M.; DENESLE, R. et al. Periodic leg movement are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. **Sleep Med**, v.1, p. 163-167, 2000.

MORO, ADRIANA. Sintomas não-motores em pacientes com ataxia espinocerebelar tipo 10. **Estudo comparativo com doença de Machado-Joseph e controles**. Curitiba, 2015.

MOSCOVICH, M.; OKUN, M. S.; FAVILLA, C.; FIGUEROA, K. P.; PULST, S. M.; PERLMAN, S.; WILMOT, G.; GOMEZ, C.; SCHMAHMANN, J.; PAULSON, H.; SHAKKOTTAI, V.; YING, S.; ZESIEWICZ, T.; KUO, S. H.; MAZZONI, P.; BUSHARA, K.; XIA, G.; ASHIZAWA, T.; SUBRAMONY, S. H. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. **Journal of Neuro-Ophthalmology**, v. 35, n. 1, p. 16-21, 2015.

NAI-FANG, C.; GUANG-MING, S.; HSIAO-LUN, K.; BING-WEN, S. Sleep disruption in spinocerebellar ataxia type 3: A genetic and polysomnographic study. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 76, p. 25-30, 2013.

NETZER, N.C.; STOOHS, R.A.; NETZER, C.M.; CLARK, K.; STROHL, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann Intern Med.** v. 131, p. 485-91, 1999.

PAULSON, H. Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. **Handbook of Clinical Neurology**, n. 103, p. 437-449, 2012.

PERLMAN, S.L. Diagnostic evaluation of ataxic patients. In PULST S.M. (ed). Genetics of movement disorders. **Amsterdam: Academic press**, p. 254-272, 2003.

PEDROSO, J.L.; BRAGA-NETO, P.; FELÍCIO, A.C.; AQUINO, C.C.; PRADO, L.B.; PRADO, G.F.; BARSOTTINI, O.G. Sleep disorders in cerebellar ataxias. **Arq Neuropsiquiatr**, v.69 (2A), p. 253-257, 2011.

PEDROSO, J.L.; BRAGA-NETO, P.; FELÍCIO, A.C.; DUTRA, L.A.; SANTOS, W.A.; DO PRADO, G.F.; BARSOTTINI, O.G. Sleep disorders in Machado-Joseph disease: frequency, discriminative thresholds, predictive values, and correlation with ataxia-related motor and non-motor features. **The Cerebellum**, v. 10, p. 291-295, 2011.

PEDROSO, J.L.; BRAGA-NETO, P.; FELÍCIO, A.C.; MINETT, T.; YAMAGUCHI, E.; PRADO, L.B.; CARVALHO, L.B.; DUTRA, L.A.; HOEXTER, M.Q.; DA ROCHA, A.J.; BRESSAN, R.A.; PRADO, G.F.; BARSOTTINI, O.G. Sleep disorders in Machado-Joseph disease: a dopamine transporter imaging study. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 324 (1-2), p. 90-93, 2013.

PEDROSO, J.L.; FRANÇA, M.C. Jr; BRAGA-NETO, P.; D'ABREU, A.; SARAIVA-PEREIRA, M.L.; SAUTE, J.A.; TEIVE, H.A.; CARAMELLI, P.; JARDIM, L.B.; LOPES-CENDES, I.; BARSOTTINI, O.G. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. **Mov Disord**, v. 28, p. 1200-1208, 2013.

RAGGI, A.; BELLA, R.; PENNISI, G.; NERI, W.; FERRI, R. Sleep disorders in Parkinson's disease: a narrative review of the literature. **Rev Neurosci.**, v. 24, p. 279-291, 2013.

RASKIN, S.; ASHIZAWA, T.; TEIVE, H.G.; ARRUDA, W.O.; FANG, P.; GAO, R.; WHITE, M.C.; ROA, B. Reduced penetrance in a Brazilian family with spinocerebellar ataxia type 10. **Arch Neurol.** v. 64, p. 591-94, 2007.

RASMUSSEN, A.; MATSUURA, T.; RUANO, L.; YESCAS, P.; OCHOA, A.; ASHIZAWA, T.; ALONSO, E. Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. **J. Neurol.**, v. 248, n. 2, p. 234-239, 2001.

RECHTSCHAFFEN, A.; KLES, A. A manual of standardized terminology techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA, **Brain Information Service (Brain Research Institute)**, 1968.

ROXBURGH, R. H.; SMITH, C. O.; LIM, J. G.; BACHMAN, D. F.; BYRD, E.; BIRD, T. D. The unique co-occurrence of spinocerebellar ataxia type 10 (AEC10) and Huntington disease. **J Neurol Sci.**, v. 324, n. 1-2, p. 176-178, 2013.

SAIKI, R. K.; BUGAWAN, T. L.; HORN, G. T.; MULLIS, K. B.; ERLICH, H. A. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. **Nature**, v. 324, n. 6093, p. 163-166, 1986.

SCHENCK, C.H.; BUNDLIE, S.R.; ETTINGER, M.G.; MAHOWALD, M.W. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. **Sleep**, v. 9, p. 293-308, 1986.

SCHÖLS, L.; BAUER, P.; SCHMIDT, T.; SCHULTE, T.; RIESS, O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. **Lancet Neurol**, v. 3, p. 291-304, 2004.

SERRANO-MUNUERA, C.; CORRAL-JUAN, M.; STEVANIN, G.; SAN NICOLÁS, H.; ROIG, C.; CORRAL, J.; CAMPOS, B.; DE JORGE, L.; MORCILLO-SUÁREZ, C.; NAVARRO, A.; FORLANI, S.; DURR, A.; KULISEVSKY, J.; BRICE, A.; SÁNCHEZ, I.; VOLPINI, V.; MATILLA-DUEÑAS, A. New subtype of spinocerebellar ataxia with altered vertical eye movements mapping to chromosome 1p32. **JAMA Neurol**, v.70, p. 764-771, 2013.

SHAKKOTTAI, V. G.; FOGEL, B. L. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. **Neurologic Clinics**, v. 31, n. 4, p. 987-1007, 2013.

SCHMITZ-HÜBSCH T., COUDERT M., GIUNTI P., GLOBAS C., BALIKO L., FRANCELLU R., MARIOTTI C., FILLA A., RAKOWICZ M., CHARLES P., RIBAI P., SZYMANSKI S., INFANTE J., VAN DE WARRENBURG B.P., DÜRR A., TIMMANN D., BOESCH S., ROLA R., DEPOND C., SCHÖLS L., ZDZIENICKA E., KANG J.S., RATZKA S., KREMER B., SCHULZ J.B., KLOPSTOCK T., MELEGH B., DU MONTCEL S.T., KLOCKGETHER T. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia – results from a European multicenter study. **Mov Disord**, v. 25, p. 587-595, 2010.

SILVA, G.M.; PEDROSO, J.L.; DOS SANTOS, D.F.; BRAGA NETO, P.; DO PRADO, L.B.; DE CARVALHO, L.B.; BARSOTTINI, O.G.; DO PRADO, G.F. NREM-related parasomnias in Machado-Joseph disease: clinical and polysomnographic evaluation. **J Sleep Res**, Sep 3, doi: 10.1111/jsr.12330, 2015. {Epub ahead of print}

SILVA GM, PEDROSO JL, DOS SANTOS DF, BRAGA NETO P, DO PRADO LB, DE CARVALHO LB, BARSOTTINI OG, DO PRADO GF. NREM-related parasomnias in Machado-Joseph disease: clinical and polysomnographic evaluation. **J Sleep Res** 2016; 25: 11-15

SOCIEDADE BRASILEIRA DE SONO. I Consenso Brasileiro de Insônia. *Hypnos – Journal of Clinical and Experimental Sleep Research*, v. 4, supl. 2, p. 9-18, 2003.

SOONG, B.W.; PAULSON, H.L. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol*, v. 20, p. 438-446, 2007.

STEFANESCU, M. R.; DOHNALEK, M.; MADERWALD, S.; THURLING, M.; MINNEROP, M.; BECK, A.; SCHLAMANN, M.; DIEDRICHSEN, J.; LADD, M. E.; TIMMANN, D. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in AEC3, AEC6 and Friedreich's ataxia. *Brain*, v. 138, n. Pt 5, p. 1182-1197, 2015.

SUBRAMONY, S.H.; FILA, A. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias and infinitum? *Neurology*, v. 56, p. 287-289, 2001.

TEIVE, H.A.G.; ROA, B.B.; RASKIN, S.; FANG, P.; ARRUDA, W.O.; CORREA NETO, Y.; GAO, R.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Clinical phenotype of Brazilian families with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology*, v. 63, p. 1509-1512, 2004.

TEIVE, H.A. Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr*, v.67, p. 1133-1142, 2009.

TEIVE, H.A.G.; MUNHOZ, R.P.; RASKIN, S.; ARRUDA, W.O.; DE PAOLA, L.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxias type 10: frequency of epilepsy in a large sample of Brazilian patients. *Mov Disord*, v. 25, p. 2875-2878, 2010.

TEIVE, H.A.; MUNHOZ, R.P.; ARRUDA, W.O.; RASKIN, S.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10 - a review. *Parkinsonism Relat Disord*, v. 17, p. 655-661, 2011.

TEIVE, H.A.; MUNHOZ, R.P.; ARRUDA, W.O.; LOPES-CENDES, I.; RASKIN, S.; WERNECK, L.C.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxias: genotype-phenotype correlations in 104 Brazilian families. *Clinics*, v. 67, n.5, p. 443-449, 2012.

TEIVE, H.A.G.; MUNHOZ, R.P.; ASHIZAWA, T. Inherited and sporadic ataxias. In: Albanese A, Jankovic J. *Hyperkinetic Movement Disorders. Differential diagnosis and treatment*. Wiley-Blackwell, Oxford, UK, pp. 279-295, 2012.

TEIVE, H. A.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10: from Amerindians to Latin Americans. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 13, n. 11, p. 393, 2013.

TEIVE, H.A.; ASHIZAWA, T. Primary and secondary ataxias. *Current Opinion in Neurology*, v. 28, p. 413-422, 2015.

TEIVE, H.A.; MORO, A.; MOSCOVICH, M.; ARRUDA, W.O.; MUNHOZ, R.P.; RASKIN, S.; TEIVE, G.M.; DALLABRIDA, N.; ASHIZAWA, T. Spinocerebellar ataxia type 10 in the South of Brazil: the Amerindian-Belgian connection. *Arquivos de*

**Neuropsychiatry**, v. 73, n. 8, p. 725-727, 2015

THE INTERNATIONAL RESTLESS LEGS SYNDROME STUDY GROUP. Validation of the International Restless Legs Syndrome Group rating scale for restless legs syndrome. **Sleep Med**, v. 4, p. 121-132, 2003.

TROUILLAS, P.; TAKAYANAGI, T.; HALLETT, M.; CURRIER, R.D.; SUBRAMONY, S.H.; WESSEL, K.; BRYER, A.; DIENER, H.C.; MASSAQUOI, S.; GOMEZ, C.M.; COUTINHO, P.; BEN HAMIDA, M.; CAMPANELLA, G.; FILLA, A.; SCHUT, L.; TIMANN, D.; HONNORAT, J.; NIGHOGHOSSIAN, N.; MANYAM, B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome: The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. **J Neurol Sci**, v. 145, p. 205-211, 1997.

TSOI, H.; YU, A.C.; CHEN, Z.S.; NG, N.K.; CHAN, A.Y.; YUEN, L.Y.; ABRIGO, J.M.; TSANG, S.Y.; TSUI, S.K.; TONG, T.M.; LO, I.F.; LAM, S.T.; MOK, V.C.; WONG, L.K.; NGO, J.C.; LAU, K.F.; CHAN, T.F.; CHAN, H.Y. A novel missense mutation in CCDC88C activates the JNK pathway and causes a dominant form of spinocerebellar ataxia. **J Med Genet**, v. 51, p. 590-595, 2014.

VAN DE WARRENBURG, B.P.; SINKE, R.J.; VERSCHUUREN-BEMELMANS, C.C.; SCHEFFER, H.; BRUNT, E.R.; IPPEL, P.F.; MAAT-KIEVIT, J.A.; DOOIJES, D.; NOTERMANS, N.C.; LINDHOUT, D.; KNOERS, N.V.; KREMER, H.P. Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age on onset variance analysis. **Neurology**, v. 58, p. 702-708, 2002.

VELÁZQUEZ-PÉREZ, L.; VOSS, U.; RODRÍGUEZ-LABRADA, R.; AUBURGER, G.; CANALES OCHOA, N.; SÁNCHEZ CRUZ, G.; GALICIA POLO, L.; HARO VALENCIA, R.; AGUILERA RODRÍGUEZ, R.; MEDRANO MONTERO, J.; LAFFITA MESA, J.M.; TUIN, I. Sleep disorders in spinocerebellar ataxia type 2 patients. **Neurodegenerative Dis**, v. 8, p. 447-454, 2011.

WALTERS, A.S. Group Organizer and Correspondent. Toward a better definition of the restless legs syndrome. **Mov Disord**, v. 5, p. 634-642, 1995.



## ANEXO I APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DISTÚRBIOS DO SONO NAS ATAXIAS CEREBELARES TIPO 10 SCAs 10

**Pesquisador:** Ester London

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40398714.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.339.033

#### Apresentação do Projeto:

Será estudado nos pacientes com ataxia tipo 10 os distúrbios do sono que ainda não foram descritos na literatura.

**Metodologia de Análise de Dados:**

Serão avaliadas as escalas de sono aplicadas, os exames de polissonografia dos pacientes com ataxia tipo 10 comparados a pacientes controles, de mesma idade e sexo, porém sem ataxia. O estudo é quantitativo e o estatístico irá analisar os dados conforme o desenho do estudo.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os distúrbios do sono nos pacientes com ataxia cerebelar tipo 10.1) Descrever o padrão do sono dos pacientes diagnosticados SCA10, observando a polissonografia e avaliando os questionários de qualidade do sono.2) Verificar a incidência dos distúrbios do sono no grupo de pacientes com as SCAs 10.3) Analisar a correlação entre as alterações encontradas no sono e o número de repetições do pentanucleotídeo.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:**

A pesquisa não trará nenhum risco imediato mas o risco poderá ser pela confidencialidade dos dados.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 80.060-900

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DISTÚRBIOS DO SONO NAS ATAXIAS CEREBELARES TIPO 10 SCAs 10

**Pesquisador:** Ester London

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 40398714.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.339.033

#### Apresentação do Projeto:

Será estudado nos pacientes com ataxia tipo 10 os distúrbios do sono que ainda não foram descritos na literatura.

**Metodologia de Análise de Dados:**

Serão avaliadas as escalas de sono aplicadas, os exames de polissonografia dos pacientes com ataxia tipo 10 comparados a pacientes controles, de mesmo idade e sexo, porém sem ataxia. o estudo é quantitativo e o estatístico irá analisar os dados conforme o desenho do estudo.

#### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os distúrbios do sono nos pacientes com ataxia cerebelar tipo 10.1) Descrever o padrão do sono dos pacientes diagnosticados SCA10, observando a polissonografia e avaliando os questionários de qualidade do sono.2) Verificar a incidência dos distúrbios do sono no grupo de pacientes com as SCAs 10.3) Analisar a correlação entre as alterações encontradas no sono e o número de repetições do pentanucleotídeo.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

**Riscos:**

A pesquisa não trará nenhum risco imediato mas o risco poderá ser pela confidencialidade dos dados.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**CEP:** 80.060-900

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



Continuação do Parecer: 1.339.033

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_564867 E1.pdf	06/08/2015 11:36:05		Aceito
Outros	Carta Emenda.pdf	06/08/2015 11:32:47		Aceito
Envio de Relatório Parcial	Relatorio Parcial Ester London.pdf	06/08/2015 10:35:33		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO DE MESTRADO CONEP 30NOV.docx	07/01/2015 10:25:03		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_356360.pdf	07/01/2015 10:21:53		Aceito
Outros	Declarações do Pesquisador - Projeto Distúrbios do Sono.pdf	07/01/2015 10:20:57		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_356360.pdf	05/12/2014 17:04:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	05/12/2014 17:01:38		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA DE ROSTO.docx	05/12/2014 16:48:13		Aceito
Outros	Curriculum Dra. Ester.doc	05/12/2014 13:28:58		Aceito
Outros	Curriculum Dra ana Crippa.docx	05/12/2014 13:25:26		Aceito
Outros	curriculum Dr. Helio.docx	05/12/2014 13:25:16		Aceito
Outros	escala de Hamilton.docx	05/12/2014 13:24:30		Aceito
Outros	escala de epworth.docx	05/12/2014 13:24:22		Aceito
Outros	Escala de Berlin.docx	05/12/2014 13:23:50		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

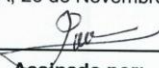


Continuação do Parecer: 1.339.033

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PARANÁ - HCUFPR



CURITIBA, 26 de Novembro de 2015

  
Assinado por:  
Renato Tambara Filho  
(Coordenador)

Renato Tambara Filho  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa  
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas - UFPR  
CRM 3369 - Matrícula 122475

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

UF: PR

Município: CURITIBA

CEP: 80.060-900

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



**ANEXO II TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nós, Dra. Ester London, Dra. Anna Crippa e Dr. Hélio Teive, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o/a Senho/ Senhora a participar de um estudo intitulado "Distúrbios do Sono nas Ataxias Cerebelares do Tipo 10.

O objetivo desta pesquisa é estudar o sono nos pacientes com Ataxia Cerebelar do tipo 10, seus distúrbios e consequências na vida diária destes pacientes.

Caso você participe da pesquisa, será necessário a realização de polissonografia noturna (exame em que se deve passar uma noite no laboratório de sono do HC-UFPR, onde o paciente será monitorizado quanto a atividade cerebral, respiração, movimentação de pernas); e preenchimento de questionários sobre a qualidade sono e sonolência diurna além questionários sobre depressão.

Para tanto você deverá comparecer ao ambulatório de neurologia-ataxias nas consultas pré-agendadas. Durante estas consultas os questionários serão preenchidos e será agendada a polissonografia de acordo com a sua disponibilidade e a agenda do serviço.

Os benefícios esperados com essa pesquisa estão relacionados a melhora da qualidade de sono dos envolvidos. No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE \_\_\_\_\_

Eu, \_\_\_\_\_ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu acompanhamento .

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)  
Local e data

\_\_\_\_\_  
*Dra Ester London*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)  
Local e data

Rubricas:  
Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE \_\_\_\_\_

A Dra. Ester London responsável por este estudo poderá ser contatada [esterlondon@gmail.com](mailto:esterlondon@gmail.com) , 041-91193067) para esclarecer eventuais dúvidas que o Sr./ Sra., possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado.

As informações relacionadas ao estudo poderão conhecidas por pessoas autorizadas ( Dr. Helio Teive, Dra. Ana Crippa). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:

Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal \_\_\_\_\_

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o  
TCLE \_\_\_\_\_

## ANEXO III PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

## PROTOCOLO DE ATAXIA ESPINOCEREBELAR

Data	Data de Nascimento	Sexo	Registro-
Profissão	Raça		
Idade		Idade de início dos sintomas	

## HISTÓRIA FAMILIAR

Pais consanguíneos: ☐ - sim☐ - não

Etnia: avós maternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ avós paternos \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Antecedentes familiares:

☐ sim☐ não☐ não sabe

Heredograma

HERANÇA: ☒ autossômica dominante ☒ autossômica recessiva ☒ outra \_\_\_\_\_

Comorbidades \_\_\_\_\_

Uso de medicamentos? \_\_\_\_\_

## EXAMES COMPLEMENTARES

Tomografia de Crânio : realizada em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ alterada \_\_\_\_\_☒ não realizada

Ressonância Nuclear Magnética Encefálica : realizada em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ alterada \_\_\_\_\_☒ não realizada

Eletromiografia/ECN realizada em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ não realizada☒ alterada \_\_\_\_\_

ECG realizado em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ não realizada☒ alterada \_\_\_\_\_

Ecocardiograma realizado em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ não realizada☒ alterada \_\_\_\_\_

Estudo Urodinâmico realizado em \_\_\_\_\_

☒ normal☒ não realizada☒ alterada \_\_\_\_\_





MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS	DATA					
Perda da acuidade visual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fundoscopia alterada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perda da acuidade auditiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pés cavus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Escoliose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epilepsia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de crise:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ceruloplasma Sérica realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 VDRL  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Vitamina B12 realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Vitamina E realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 CPK realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Proteína total e frações realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Alfa-feto-proteína realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 IgA realizada em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Lipidograma realizado em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Anticorpos anti gliadina (IgG, IgA) realizados em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Anticorpo anti-GAD realizado em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Anticorpos anti-Hu (ANNA-1) realizado em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 Líquor realizado em \_\_\_\_\_  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada  
 HTLV realizado em \_\_\_\_\_ ( ) LCR ( ) Soro  
☐ normal      ☐ alterada \_\_\_\_\_      ☐ não realizada

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

☐ SCA tipo \_\_\_\_  
☐ ADPRL  
☐ LOCA  
☐ FA  
☐ outras \_\_\_\_\_

ESTUDO GENÉTICO: \_\_\_\_\_

COLETADO SANGUE EM : \_\_\_\_\_

RESULTADO: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO INSTITUÍDO \_\_\_\_\_

## ANEXO IV SARA

## Escala para avaliação e graduação de ataxia ( SARA)

Examinador: \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

Data							
<b>1) MARCHA</b> O paciente é solicitado ( 1) a andar em uma distância segura paralela a uma parede e dar uma meia – volta ( meia volta para a direção oposta da marcha) e (2) andar pé-ante-pé sem apoio  0 Normal, sem dificuldade para andar, virar-se ou andar na posição pé-ante-pé ( até um erro aceito) 1 Discretas dificuldades, somente visíveis quando anda 10 passos consecutivos na posição pé ante- pé 2 Claramente anormal. Marcha na posição pé-ante-pé impossível com 10 ou mais passos 3 Consideravelmente cambaleante, dificuldades na meia –volta, mas ainda sem apoio 4 Marcadamente cambaleante, necessitando de apoio intermitente da parede 5 Gravemente cambaleante, apoio permanente de uma bengala ou apoio leve de uma braço 6 Marcha < 10m somente possível com apoio (2 bengalas especiais ou andador ou um acompanhante) 7 Marcha < 10m somente possível com apoio forte (2 bengalas especiais ou um andador ou um acompanhante) 8 Incapaz de andar mesmo com apoio							
<b>Pontuação</b>							
<b>2) POSTURA</b> O paciente é solicitado a permanecer (1) na posição natural (2) com os pés juntos e em paralelo (dedões juntos) e (3) em pé-ante-pé (ambos os pés em uma linha, sem espaço entre os tornozelos e os dedos). Deve-se retirar os sapatos e os olhos permanecerem abertos. Para cada condição três tentativas são permitidas. A melhor resposta é considerada.  0 Normal, consegue permanecer em pé na posição pé- ante- pé por > 10s 1 Capaz de permanecer em pé com os pés juntos sem desvios, mas não na posição de pé-ante- pé por >10s 2 Capaz de permanecer em pé por >10s, mas somente com desvios 3 Capaz de permanecer em pé por >10s sem apoio na posição natural, mas não com os pés juntos 4 Capaz de permanecer em pé por >10s na posição natural com apoio intermitente 5 Capaz de permanecer em pé por >10s na posição natural com apoio constante de um braço 6 Incapaz de permanecer em pé > 10s mesmo com apoio constante de uma braço							
<b>Pontuação</b>							
<b>3) SENTAR</b> O paciente é solicitado a sentar na cama de exame sem apoio dos pés, olhos abertos e braços esticados na frente.  0 Normal, sem dificuldades em sentar >10s 1 Discretas dificuldades, desvios leves 2 Desvios constantes, mas capaz de sentar > 10s sem apoio 3 Capaz de sentar >10s somente com apoio intermitente 4 Incapaz de sentar >10s sem apoio constante							
<b>Pontuação</b>							
<b>4) DISTURBIO DA FALA</b> A fala é avaliada durante uma conversação normal  0 Normal 1 Sugestivo de alteração na fala 2 Alteração na fala, mas fácil de entender 3 Ocasionalmente palavras difíceis de entender 4 Muitas palavras difíceis de entender 5 Somente palavras isoladas compreensíveis 6 Fala ininteligível/ anartria							
<b>Pontuação</b>							



	Data					
<p>5) TESTE DE PERSEGUIÇÃO DO DEDO</p> <p>Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. O examinador senta em frente do paciente e realiza 5 movimentos consecutivos inesperados e rápidos de apontar em um plano frontal, a mais ou menos 50% do alcance do paciente. Os movimentos deverão ter uma amplitude de 30 cm e uma frequência de 1 movimento a cada 2 segundos. O paciente é solicitado a seguir os movimentos com o índice, o mais preciso e rápido possível. É considerada a execução dos 3 últimos movimentos.</p> <p>0 Ausência de dismetria</p> <p>1 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo &lt; 5cm</p> <p>2 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo &lt; 15cm</p> <p>3 Dismetria, não atingir ou ultrapassar o alvo &gt; 15cm</p> <p>4 Incapaz de realizar os 5 movimentos</p> <p>D: _____ E: _____ Pontuação (D+E/2)</p>						
<p>6) TESTE ÍNDEX-NARIZ</p> <p>Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente permanece confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e do tronco. É solicitado que o paciente aponte repetidamente seu índice em seu nariz para o dedo do examinador, que está a cerca de 90% do alcance do paciente. Os movimentos são realizados a uma velocidade moderada. A execução do movimento é graduada de acordo com amplitude do tremor de ação.</p> <p>0 Ausência de tremor</p> <p>1 Tremor com uma amplitude de &lt; 2cm</p> <p>2 Tremor com uma amplitude de &lt; 5cm</p> <p>3 Tremor com uma amplitude de &gt; 5cm</p> <p>4 Incapaz de realizar os 5 movimentos</p> <p>D: _____ E: _____ Pontuação (D+E/2)</p>						
<p>7) MOVIMENTOS ALTERNADOS E RÁPIDOS DAS MÃOS</p> <p>Cada paciente deve permanecer confortavelmente sentado. Se necessário, é permitido o apoio dos pés e o do tronco. É solicitado que o paciente realize 10 ciclos com alteração pronação e supinação em suas coxas o mais rápido e preciso possível. O movimento é demonstrado ao paciente a aproximadamente 10 ciclos em 7 segundos. O tempo exato para execução do movimento deverá ser obtido.</p> <p>0 Normal, sem irregularidades (realiza &lt; 10s)</p> <p>1 Discretamente irregular (realiza &lt; 10s)</p> <p>2 Claramente irregular, difícil de distinguir movimentos individuais ou interrupções relevantes, mas realiza &lt; 10s</p> <p>3 Muito irregular, difícil de distribuir movimentos individuais ou interrupções relevantes, realiza &gt; 10s</p> <p>4 Incapaz de completar 10 ciclos</p> <p>D: _____ E: _____ Pontuação (D+E/2)</p>						
<p>8) MANOBRA CALCANHAR-JOELHO</p> <p>Cada lado avaliado isoladamente</p> <p>O paciente deita na cama de exame, sem conseguir visualizar suas pernas. É solicitado que levante uma perna, aponte com o calcanhar no outro joelho, deslize pela tibia até o tornozelo e retorne a perna em repouso na cama. A tarefa é realizada 3 vezes. O movimento de deslizamento deverá ser feito em 1 s. Se o paciente deslizar sem o contato com a tibia em todas as três tentativas, gradue como 4.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Discretamente anormal, contato com a tibia mantido</p> <p>2 Claramente anormal, saída da tibia mais do que 3 vezes durante 3 ciclos</p> <p>3 Gravemente anormal, saída da tibia 4 ou mais vezes durante 3 ciclos</p> <p>4 Incapaz de realizar a tarefa</p> <p>D: _____ E: _____ Pontuação (D+E/2)</p>						
<b>TOTAL</b>						

## ANEXO V ESCALA DE PITTSBURGH



Nome:				RG:		
Gênero:	Feminino	Masculino		Peso:	Kg	Altura: metros
Data:		Idade:	anos			

### ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

- 1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?  
Horário habitual de dormir:.....
- 2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:  
Número de minutos.....
- 3) Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?  
Horário habitual de despertar:.....
- 4) Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)  
Horas de sono por noite:.....

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

- 5) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

a. não conseguia dormir em 30 minutos

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

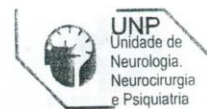
c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

d) Não conseguia respirar de forma satisfatória

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana





e) Tossia ou roncava alto

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

f) Sentia muito frio

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

g) Sentia muito calor

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

h) Tinha sonhos ruins

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

i) Tinha dor

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

j) outra razão (por favor, descreva)

---



---



---

k) Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

muito bom	bom	ruim	muito ruim



7) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

8) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

9) Durante o mês passado, quanto foi problemático para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

10) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- ☐ mora só  
☐ mora acompanhado, dorme em outro quarto  
☐ divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama  
☐ divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele (a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a) Ronco alto

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

b) Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

c) Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

nunca no mês passado	uma ou duas vezes por semana	menos de uma vez por semana	três ou mais vezes por semana

## ANEXO VI ESCALA DE BERLIM

Quadro 1 Questionário de Berlim RV+1,44 - 1,49<sup>20</sup> (B)

### Categoria 1

**1. Você ronca?**

- ( ) Sim  
( ) Não  
( ) Não sei

**2. Seu ronco é:**

Pouco mais alto que sua respiração?  
Tão mais alto que sua respiração?  
Mais alto do que falando?  
Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?

**3. Com que frequência você ronca?**

Praticamente todos os dias  
3-4 vezes por semana  
1-2 vezes por semana  
Nunca ou praticamente nunca

**4. O seu ronco incomoda alguém?**

- ( ) Sim  
( ) Não

**5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?**

Praticamente todos os dias  
3-4 vezes por semana  
1-2 vezes por semana  
Nunca ou praticamente nunca

### Categoria 2

**6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?**

Praticamente todos os dias  
3-4 vezes por semana  
1-2 vezes por semana  
Nunca ou praticamente nunca

**7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?**

Praticamente todos os dias  
3-4 vezes por semana  
1-2 vezes por semana  
Nunca ou praticamente nunca

**8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?**

- ( ) Sim  
( ) Não

### Categoria 3

**9. Você tem pressão alta?**

- ( ) Sim  
( ) Não  
( ) Não sei  
IMC=

Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva.

Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5; Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8; Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30.

Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS.



**ANEXO VII ESCALA DE EPWORTH****ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH:**

ESSS: \_\_\_\_\_

0= sem chance de dormir

1= mínima chance de dormir

2= moderada chance de dormir

3= alta chance de dormir

**SITUAÇÃO:**

- A. Sentado lendo \_\_\_\_\_
- B. Assistindo televisão \_\_\_\_\_
- C. Sentado inativo em local público \_\_\_\_\_
- D. Como passageiro em um carro, por uma hora sem parada \_\_\_\_\_
- E. Deitado, descansando, após almoço, se as circunstâncias permitirem \_\_\_\_\_
- F. Sentado, falando com alguém \_\_\_\_\_
- G. Sentado, quieto, após almoço \_\_\_\_\_
- H. No carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito \_\_\_\_\_

**ANEXO VIII QUESTIONÁRIO PARA RASTREAMENTO DO TCR(QRTR)****RBD SCREENING QUESTIONNAIRE**

1. Às vezes eu tenho sonhos vívidos
2. Meus sonhos frequentemente têm conteúdo agressivo ou de ação
3. O conteúdo do meu sonho combina com meu comportamento noturno
4. Eu sei que meus braços e pernas se movem durante o sono
5. Já aconteceu de eu quase machucar meu parceiro ou eu mesmo
6. Eu tenho ou tive os seguintes fenômenos durante o meu sono:
  - 6.1 Falar, gritar, xingar ou rir alto
  - 6.2 Movimentos repentinos dos membros, lutas
  - 6.3 Gestos ou movimentos complexos que são inúteis durante o sono, como saudação, espantar mosquitos, cair da cama
  - 6.4 Coisas que caem ao redor da cama, como abajur, óculos, livros
7. Acontece que meus movimentos me acordam
8. Depois de acordar eu geralmente me lembro bem do conteúdo dos meus sonhos
9. Meu sono é frequentemente perturbado
10. Eu tenho/tive uma doença do SNC (AVC, TCE, parkinsonismo, RLS, narcolepsia, depressão, epilepsia, doença inflamatória do SNC), qual?

**ANEXO IX ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS (EGSPI)****ESCALA DE GRADUAÇÃO DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS**

1. Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhum

2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

- (4) Nenhum alívio
- (3) Pouco alívio
- (2) Alívio moderado
- (1) Alívio total ou quase total
- (0) Sem sintomas de síndrome das pernas inquietas, portanto a questão não se aplica

4. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

5. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso(a)
- (3) Intenso(a)
- (2) Moderado(a)
- (1) Leve
- (0) Nenhum(a)

6. Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderada
- (1) Leve
- (0) Nenhuma

7. Com que frequência você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

- (4) De 6 a 7 dias por semana
- (3) De 4 a 5 dias por semana
- (2) De 2 a 3 dias por semana
- (1) 1 dia ou menos por semana
- (0) Nunca

8.Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

- (4) Dura 8hs ou mais nas 24hs do dia
- (3) Dura 3 a 8hs nas 24hs do dia
- (2) Dura 1 a 3hs nas 24hs do dia
- (1) Dura 1hora ou menos nas 24hs do dia
- (0) Nenhuma duração

9.No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

10.Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

- (4) Muito grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma



## ANEXO X – RELATÓRIO TÉCNICO DE POLISSONOGRAFIA



HOSPITAL DE CLÍNICAS  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

## RELATÓRIO TÉCNICO POLISSONOGRÁFIA

Técnico responsável: \_\_\_\_\_

Técnico leitor: \_\_\_\_\_

Data:	Número do exame PSG
-------	---------------------

Nome:					Idade:			anos
Gênero:	Feminino		Masculino		Peso:	Kg	Altura:	metros
RG HC								

Calibração biológica:		SaO2 basal acordado e deitado (%):	
Início do exame:	hh:mm	Boa noite:	hh:mm
Ronco:	Presente:	Ausente:	
Intensidade do ronco:	Leve	Moderado	Intenso
Frequência do ronco:	Esporádico	Intermitente	Constante
Motivo da PSG:			

Usou medicação para dormir nesta noite?	Não	Sim	Qual medicação?
Usou medicação para o nariz nesta noite?	Não	Sim	
Comportamentos anormais durante o sono?	Não	Sim	Quais?

[illegible]

Fim do exame:	hh:mm	Bom dia:	hh:mm	Época:	
---------------	-------	----------	-------	--------	--

## ANEXO XI DISTÚRBIOS DO SONO – COMPARATIVO ESS, TCR E SPI

DISTÚRBIOS DO SONO – COMPARATIVO DE ESS, TCR E SPI

Paciente/ sexo	Idade	Duração doença (anos)	SDE	TCR	SPI	Control e /sexo	Idade	SDE	TCR	SPI
1/M	50	15	7	Não	-	1/M	39	6	Não	-
2/M	63	14	6	Não	-	2/M	56	6	Não	-
3/F	35	4	15	Não	-	3/F	58	6	Não	-
4/F	34	2	13	Sim	-	4/F	49	7	Não	-
5/M	51	34	4	Não	-	5/M	44	4	Não	-
6/M	53	29	2	Não	-	6/M	47	8	Não	-
7/M	52	31	0	Não	-	7/M	52	3	Não	-
8/F	36	6	11	Não	-	8/F	59	6	Não	-
9/M	52	10	5	Não	-	9/M	33	6	Não	-
10/M	39	8	11	Não	-	10/M	40	11	Não	-
11/M	32	1	4	Não	-	11/F	43	15	Não	-
12/F	63	23	9	Não	-	12/M	43	6	Não	-
13/F	27	5	13	Não	-	13/F	44	4	Não	-
14/M	31	3	20	Sim	-	14/M	50	3	Não	-
15/F	61	39	8	Não	-	15/F	48	4	Não	-
16/F	49	31	7	Sim	-	16/F	60	5	Não	-
17/F	55	10	12	Não	-	17/F	51	2	Não	-
18/M	34	10	6	Não	-	18/M	63	12	Não	-
19/F	63	10	9	Não	-	19/F	53	4	Não	-
20/F	50	15	2	Não	-	20/F	52	8	Não	-
21/M	59	25	0	Não	-	21/F	55	6	Não	-
22/F	57	26	4	Não	-	22/F	49	12	Não	-
23/M	41	8	13	Não	-	23/F	48	6	Não	-

IMC= índice de Massa Corpórea

SDE = Sonolência Diurna Excessiva

SPI = Síndrome das Pernas Inquietas

TCR = Transtorno Comportamental de sono REM

ARQUITETURA DO SONO DOS PACIENTES COM AEC 10												
Paciente / Sexo	T.Total Sono	Eficiência do Sono	Índice Despertares	Latência p/ Início Sono	N I	N II	N III	%-REM	Latência p/ Sono REM	Despertares em REM	IDR	Presença Distúrbio Respir.
1M	197	61,14	8,81	19	11,14	48,35	22,03	18,48	95	2,70	6,08	sim
2M	260	67,99	10,62	31	20,00	40,00	25,00	14,00	197	3,87	16,62	sim
3F	404	91,37	5,93	13	9,64	57,48	15,08	17,68	171	2,22	2,22	não
4F	106	28,36	18,11	63	29,25	56,60	8,49	5,66	254	15,63	6,23	sim
5M	408	82,93	29,38	16	27,00	42,00	13,00	16,00	101	2,18	29,08	sim
6M	19	5,77	12,31	289	7,00	42,00	51,00	0,00	0	0,00	6,15	sim
7M	240	50,72	13,75	94	17,00	43,00	29,00	11,00	178	4,85	13,75	sim
8F	390	82,87	21,38	41	14,36	43,97	22,82	18,85	115	2,06	7,38	sim
9M	304	72,49	15,17	5	26,11	39,90	23,81	10,18	178	10,69	13,79	sim
10M	403	81,79	18,18	79	11,65	49,44	18,96	19,95	71	1,73	25,58	sim
11M	320	89,10	39,40	23,5	13,00	50,60	22,00	14,10	105	9,89	16,1	sim
12F	372	92,80	12,56	12	6,44	39,06	47,25	7,25	236	2,53	1,29	não
13F	408	82,52	7,50	19	12,01	44,00	31,37	12,62	107	5,15	0,59	não
14M	439	96,37	17,65	11	4,56	35,42	41,57	18,45	204	3,70	18,31	sim
15F	368	81,18	20,22	43	9,10	45,38	38,59	6,93	291	0,42	0,82	não
15F	367	87,50	13,60	32	12,50	47,10	22,90	17,60	194	3,66	7,5	sim
16F	297	72,42	13,13	28	23,91	41,75	20,70	13,64	205	14,00	9,29	sim
18M	272	63,83	18,75	148	7,35	51,65	26,84	14,15	86	3,61	18,75	sim
19F	361	79,20	14,00	56	10,00	24,50	50,70	14,80	153	9,20	9,1	sim
20F	475	95,40	15,00	12	13,80	43,30	29,10	13,90	85	1,86	13,8	sim
21M	263	58,00	22,81	89	21,10	32,51	19,96	26,43	41	7,69	16,43	sim
22F	263	64,16	12,52	43	18,41	34,91	29,41	17,27	105	1,78	6,6	sim
23M	343	76,92	18,54	16	22,00	39,50	22,16	16,33	123	2,36	9,45	sim

AEC10 - Ataxia Espinocerebelar Tipo10

IDR - Índice de Distúrbios Respiratórios

REM - Movimento rápido dos Olhos *Rapid Eye Movement*

TTS - Tempo Total de Sono











